

# **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*

**Texte du PNDS  
Juillet 2020**

Coordonnateurs : Dr Christine Francannet  
Dr Fanny Laffargue

## Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>2</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>5</b>
<b>2 Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>6</b>
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic	6
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	7
3.5 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	7
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	8
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	8
3.8 Conseil génétique	9
<b>4 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>9</b>
4.1 Objectifs	10
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
4.3 Prise en charge thérapeutique	10
4.3.1 Prises en charge chirurgicales, endoscopiques et médicales	10
4.3.1.1 Prise en charge de l'atrésie des choanes	10
4.3.1.2 Prise en charge de la sténose laryngée	10
4.3.1.3 Prise en charge de la cryptophtalmie et des autres malformations oculaires	11
4.3.1.4 Prise en charge de l'atteinte auditive et des malformations des oreilles	11
4.3.1.5 Prise en charge des autres malformations cranio-faciales	11
4.3.1.6 Prise en charge des malformations des organes génitaux	11
4.3.1.7 Prise en charge de l'imperforation anale	12
4.3.1.8 Prise en charge des malformations des voies rénales	12
4.3.1.9 Prise en charge des anomalies cardiaques	12
4.3.1.10 Prise en charge des difficultés alimentaires	12
4.3.2 Traitements préventifs	12
4.3.3 Traitements pharmacologiques	13
4.4 Prise en charge rééducative	13
4.5 Recours aux associations de patients	15
<b>5 Suivi .....</b>	<b>15</b>
5.1 Objectifs	15
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
5.3 Rythme et contenu des consultations	15
5.4 Examens complémentaires	16
5.5 Informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence	16
<b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>	<b>17</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients .....</b>	<b>18</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>23</b>

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur Puce à ADN
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant handicapé
AESH	Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
ANPSA	Association Nationale Pour les Sourd Aveugles et sourds malvoyants
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SA	Semaines d'aménorrhées
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Fraser est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive dont les principales manifestations sont une cryptophtalmie, des syndactylies, des anomalies laryngées, trachéales et des malformations urogénitales.

La prévalence européenne estimée par l'European Surveillance of Congénital Anomalies (EUROCAT) est de 0,20 pour 100 000.

Le diagnostic du syndrome de Fraser est évoqué chez un patient devant l'association de différents signes :

- **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.
- **Syndactylie** : accolement et fusion plus ou moins complète de deux ou plusieurs doigts ou orteils entre eux, retrouvée dans plus de 60% des cas.
- **Anomalies du développement génital** : cryptorchidie, micropénis, hypospadias, hypoplasie scrotale chez les sujets de sexe masculin. Hypertrophie du clitoris, atrésie du vagin, développement incomplet des lèvres, utérus bicorne, hypoplasie utérine chez les sujets de sexe féminin.
- **Malformations laryngo-pulmonaires** : sténose ou atrésie laryngée, sténose ou atrésie des choanes, sténose sous-glottique, hyperplasie ou hypoplasie pulmonaire.
- **Malformations des oreilles** : implantation basse, anomalies des pavillons, microtie, fusion entre la partie supérieure de l'hélix et le scalp (cryptotie), atrésie ou sténose du conduit auditif externe, surdité de transmission.
- **Malformations du nez** : racine large et déprimée, sillon médian étendu de la racine et de la pointe du nez réalisant un aspect de « nez bifide », ailes du nez hypoplasiques, déformation narinaire.
- **Anomalies rénales** : agénésie rénale bilatérale avec ou sans agénésie des uretères, agénésie rénale unilatérale, atrésie vésicale, dysplasie rénale kystique.
- **Anomalies osseuses** : absence ou hypoplasie de l'orbite, défaut d'ossification du crâne, anomalies de la symphyse pubienne.
- **Malformations gastro-intestinales** : imperforation de l'anus, sténose ou atrésie anale, implantation basse de l'ombilic, hernie ombilicale.
- **Malformations cérébrales et du tube neural** : hydrocéphalie, polymicrogyrie, anomalies de la giration, encéphalocèle, holoprosencéphalie, leucomalacie périventriculaire, gliose diffuse, hypoplasie cérébelleuse, *spina bifida*.
- **Malformations cardiaques** : cardiopathie hypertrophique, malformation d'Ebstein, coarctation aorte, CIA, CIV.
- **Absence ou hypoplasie du thymus**
- **Dysmorphie faciale** : anomalie de l'implantation frontale des cheveux la plupart du temps sous la forme d'une croissance de cheveux s'étendant de la région fronto-pariétale à l'angle supéro-latéral de l'orbite, hypertélorisme, microstomie, fente labiale ou labiopalatine, palais ogival, cou court, micrognathie.
- **Anomalies dentaires** : microdontie, hypodontie, malocclusions dentaires, racines courtes et persistance de dents de lait.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

La plupart des patients n'ont pas de déficience intellectuelle mais sont polyhandicapés. Les troubles sensoriels peuvent être à l'origine d'un retard de développement.

A ce jour, 3 gènes ont été identifiés (*FRAS1*, *FREM2*, *GRIP1*). La confirmation moléculaire du diagnostic repose sur la mise en évidence de mutations : les deux allèles du gène doivent être mutés (mutation ponctuelle ou délétion). Le mode de transmission est autosomique récessif.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, entre le généticien (coordonnateur), le pédiatre libéral, le médecin traitant, des spécialistes médicaux et paramédicaux (psychologue, orthoptiste, instructeur en locomotion, orthophoniste, audioprothésiste, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, éducateurs spécialisés) selon les atteintes spécifiques de chaque patient. Les patients sont pris en charge par des structures de rééducation et de soins adaptées à leurs difficultés (Centre de rééducation pour Déficient visuel, CAMSP, SESSAD...).

### **Rôle du médecin traitant / généraliste :**

- S'assurer de la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence,
- Participer à la coordination de la prise en charge pluriprofessionnelle et multidisciplinaire, en lien avec le centre de référence ou de compétence,
- Assurer le suivi médical, tout au long de la croissance et du développement psychomoteur et si besoin, adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence,
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Pour se **procurer des informations complémentaires il est possible de consulter :**

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site Genetics Home Reference : <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fraser-syndrome>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-ares.org/>

### **Associations de patients :**

- Association Nationale pour les Personnes SourdAveugles : <https://www.anpsa.fr/>.

## Texte du PNDS

### 1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues de la littérature, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. Il existe peu d'études avec un haut niveau de preuves permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées. Nous avons donc, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences « AnDDI-Rares » et sur des avis d'experts (cf. annexe 2). Il en a été de même pour le suivi et le rythme de surveillance des patients.

### 2 Introduction

Ce syndrome tire son nom du généticien britannique George Fraser qui l'a décrit pour la première fois en 1962. Pour faciliter le diagnostic, des critères majeurs et mineurs ont été proposés en 1986 puis révisés en 2007 par Van Haelst.

C'est un syndrome génétique malformatif rare de transmission autosomique récessive. Selon une étude épidémiologique réalisée entre 2000 et 2008, à partir du registre européen de surveillance des anomalies congénitales, regroupant les données de 34 registres provenant de 16 pays européens entre 1990 et 2008 (EUROCAT), la prévalence du syndrome de Fraser est de 0.20 pour 100 000 naissances. 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).

Ses manifestations cliniques sont nombreuses et varient d'une personne à une autre, y compris au sein d'une même famille.

Pour établir le diagnostic clinique de syndrome de Fraser il est nécessaire de comptabiliser au moins 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs ou 1 critère majeur et 3 mineurs selon Van Haelst.

#### Critères majeurs :

- Syndactylie
- Cryptophtalmie
- Anomalies 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.

La plupart des enfants décèdent *in utero* ou dans la première année de vie. 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. Seulement quatre cas de syndrome de Fraser adultes ont été

décrits dans la littérature, dont celui d'une dame âgée de 96 ans à l'intelligence normale et socialement épanouie (mariage à 76 ans).

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de Syndrome de Fraser
- Confirmer le diagnostic
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité
- Préciser la prise en charge : médicale, paramédicale et sociale
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient.

#### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

##### Diagnostic anténatal :

- Echographistes de dépistage et échographistes de référence dans le cadre des CPDPN, généticien clinicien à la demande des échographistes.

##### Diagnostic post natal et suivi :

- Pédiatre de la maternité et généticien clinicien lorsque les malformations sont découvertes à la naissance, l'enfant étant référé par le pédiatre au généticien clinicien pour avis diagnostique.
- Pédiatre libéral, médecin généraliste, généticien clinicien, spécialistes d'appareil (psychiatre, ophtalmologue, néphrologue, gastroentérologue, endocrinologue, chirurgien pédiatre, orthopédiste, ORL, pneumologue, chirurgien maxillo-facial et stomatologue, médecin de rééducation...) pour le suivi et la prise en charge médicale du patient. Coordination du suivi le plus souvent par un généticien ou un pédiatre d'un centre de référence ou de compétence de la filière de santé AnDDI-Rares (Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares) ou de la filière DéfiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares).
- Professionnels du soin et de la rééducation (infirmière, puéricultrice, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, audioprothésistes, orthoptiste, psychologue, éducateur spécialisé, ergothérapeute, podologue, diététicien...) pour la prise en charge paramédicale du polyhandicap (communication, locomotion, autonomie) conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien.
- Assistant(e) social(e).

#### 3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic

Le diagnostic prénatal de syndrome de Fraser est difficile, mais peut être fait à partir de 18 SA. Il est bien évidemment accessible et plus précoce en cas d'antécédent familial.

L'identification des critères majeurs n'est pas aisée en échographie bidimensionnelle, et ce d'autant plus en début de grossesse.

Le diagnostic de syndrome de Fraser doit être envisagé en cas d'agénésie rénale bilatérale ou de syndrome malformatif avec troubles de la différenciation sexuelle. Il faut également évoquer ce diagnostic devant toute anasarque non immunologique avec des poumons hyperdenses, évocateurs d'une atrésie laryngée.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

La cryptophtalmie est difficile à mettre en évidence en anténatal. Elle peut être diagnostiquée devant un défaut de différenciation de la chambre antérieure associé à l'absence de fente palpébrale. Les anomalies associées sont en revanche plus faciles à dépister, notamment l'anophtalmie.

Un diagnostic anténatal de syndrome de Fraser conduit à une demande d'interruption médicale de grossesse dans 82 % des cas. Il est donc essentiel pour permettre aux parents de prendre une décision quant à l'issue de la grossesse.

A la naissance, l'existence de plusieurs malformations caractéristiques (cryptophtalmie, syndactylies, anomalies génitales) permet le diagnostic si l'on comptabilise au moins 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs ou 1 critère majeur et 3 mineurs.

### Critères majeurs :

- Syndactylie
- Cryptophtalmie
- Anomalies 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

## 3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Le diagnostic peut être confirmé par génétique moléculaire : analyse moléculaire des gènes *FRAS1*, *FREM2* ou *GRIP1*.

Des mutations dans les gènes *FRAS1* ou *FREM2* sont identifiées, en fonction des publications, dans 43 % à 85% des cas. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation génotype-phénotype statistiquement significative.

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.

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

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Cryptophtalmie isolée.
- Dysplasie fronto-nasale : ensemble d'anomalies affectant les yeux, le front et le nez, liées à une dysraphie médo-faciale.
- Syndrome MURCS : aplasie mullérienne, aplasie rénale, dysplasie cervico-thoracique.
- CAKUT : malformations rénales et de l'arbre urinaire, qui peuvent être liées à des mutations des gènes *FRAS1*, *FREM2* et *GRIP1* transmises sur un mode autosomique récessif.

## 3.5 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

## PNDS « Syndrome de Fraser »

Un bilan initial est effectué pour rechercher les manifestations et complications associées au syndrome de Fraser afin de guider la prise en charge. Ce bilan est variable selon s'il s'agit d'un diagnostic anténatal ou postnatal.

### **Pour le diagnostic prénatal, ce bilan comprend :**

- Une échographie de référence dans le cadre d'un CPDPN (recherche d'une agénésie rénale, d'un oligoamnios, d'un anamnios, d'une cryptophtalmie, de syndactylies, d'une anomalie de la différenciation sexuelle, d'une malformation congénitale du larynx ou de la trachée, de malformations des oreilles, de malformations du nez, d'anomalies ombilicales, d'anomalies des globes oculaires).
- Imageries complémentaires selon les données de l'échographie (scanner hélicoïdal, IRM fœtale).
- Consultation de génétique (arbre généalogique, antécédents familiaux de syndrome de Fraser, consanguinité, déroulement de la grossesse, exposition à des toxiques...).

### **Pour le diagnostic postnatal, ce bilan comprend :**

- Interrogatoire et examen clinique (examen de la face, des extrémités, des organes génitaux...).
- Examen ophtalmologique (mesure de l'acuité visuelle lorsque l'âge le permet sinon recherche de signes indirects d'amblyopie ou de malvoyance, examen des paupières avec relevé - schéma, photographies et mesures métriques des repères anatomiques - des malformations dépistées, examen du globe oculaire et mesure de la longueur axiale à l'échographe pour rechercher une microptalmie, examen du segment antérieur, du fond d'œil si possible, IRM des globes oculaires).
- Examen des choanes et des cavités nasales sous optique souple ou rigide et du larynx (nasofibroscopie laryngée en cas de stridor).
- Examen de l'appareil auditif (examen clinique, tests de l'audition objectifs par oto-émissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs, ou ASSR (PEA stationnaires- modulés en fréquence et en amplitude- scanner des rochers et des choanes).
- Examen de l'appareil uro-génital (échographie abdomino-pelvienne).
- Consultation spécialisée en orthopédie afin de prendre en charge les anomalies des extrémités.
- Analyse de sang et d'urines permettant d'évaluer la fonction rénale et la fonction gonadique.

### **Selon l'âge et les données de l'examen clinique :**

- Bilans psychologique, neuropsychologique, orthophonique, d'ergothérapie, d'orthoptie...

## **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

Absence de traitement spécifique.

Les médicaments potentiellement néphrotoxiques doivent être proscrits en cas d'atteinte rénale.

## **3.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Dans le cas où le prescripteur de l'analyse génétique est d'une autre spécialité, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et par un médecin généticien. Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. La présence d'un psychologue est fortement recommandée.

L'annonce du diagnostic prénatal doit s'accompagner d'une information portant sur :

- Les principales caractéristiques de la maladie
- Les possibilités de prise en charge et de suivi
- La possibilité de prendre un avis complémentaire auprès de(s) médecin(s) spécialiste(s) qui serait (aient) amené(s) à prendre en charge le patient en postnatal

## PNDS « Syndrome de Fraser »

- Le mode de transmission et le conseil génétique
- La possibilité et les modalités d'une éventuelle interruption médicale de grossesse après discussion avec la commission du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN
- L'existence d'associations de patients partageant les mêmes atteintes sensorielles ou porteurs de polyhandicaps. A ce jour, il n'existe pas en effet d'association spécifiquement dédiée au syndrome de Fraser.

L'annonce du diagnostic en postnatal doit s'accompagner d'une information portant sur :

- Les principales caractéristiques de la maladie
- Le mode de transmission et le conseil génétique
- La planification de la prise en charge et du suivi
- Le dépistage des complications éventuelles
- Les démarches à faire sur le plan social : protocole de soin pour la prise en charge et dossier MDPH
- L'existence d'associations de patients partageant les mêmes atteintes sensorielles ou porteurs de polyhandicaps. A ce jour, il n'existe pas d'association spécifiquement dédiée au syndrome de Fraser.

L'organisation d'une seconde consultation d'information quelques semaines après le diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce et pour lui présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi.

Chaque étape du développement et chaque phase difficile nécessitent un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. Les associations de patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement. Un soutien psychologique doit être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier de synthèse est adressé à l'issue de chaque consultation aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

### 3.8 Conseil génétique

Le généticien doit expliquer dès la suspicion diagnostique les bases de l'hérédité autosomique récessive du syndrome de Fraser. Il est important de reprendre ces données lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire. Le risque de récurrence lors des prochaines grossesses est de 25% à chaque grossesse et ce quel que soit le sexe de l'enfant attendu. L'apparition de la maladie a pu être favorisée par une situation de consanguinité.

Un diagnostic prénatal précoce sur biopsie de trophoblaste ou amniocentèse par biologie moléculaire peut être proposé lorsque les mutations du cas index ont été identifiées. La demande d'interruption médicale de grossesse pour motif fœtal, en cas de récurrence, est en général acceptée, compte tenu du pluri-handicap attendu chez l'enfant à venir. Un diagnostic préimplantatoire peut également être discuté avec le couple en leur expliquant les limites éventuelles et les modalités.

En cas de demande de conseil génétique provenant d'un apparenté sain, un risque de récurrence faible est donné, compte tenu de la fréquence basse des hétérozygotes dans la population générale, sous réserve que les deux conjoints ne soient pas apparentés.

## 4 Prise en charge thérapeutique

## 4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales et chirurgicales (ophtalmologiques, ORL, maxillo-faciales, pulmonaires, rénales, génitales, orthopédiques...)
- Assurer et coordonner une prise en charge précoce et spécialisée, médicale et paramédicale (orthoptie avec prise en charge basse vision, prise en charge de la surdité, orthophonie, psychomotricité, ergothérapeute, psychologue...)
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille.

## 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre.

Une coordination avec les établissements spécialisés (établissement d'éducation spécialisée, établissement spécialisé pour personnes malvoyantes, établissement spécialisé dans les problèmes de surdité...) et la reconnaissance du handicap sont nécessaires.

## 4.3 Prise en charge thérapeutique

### 4.3.1 Prises en charge chirurgicales, endoscopiques et médicales

Certaines malformations doivent être opérées rapidement après la naissance, en particulier l'atrésie des choanes, la sténose laryngée et l'imperforation anale mais aussi certaines malformations viscérales à risque vital (cardiopathie sévère par exemple).

Les patients doivent être pris en charge dans les réseaux de Centres de Référence après concertations pluridisciplinaires.

#### 4.3.1.1 Prise en charge de l'atrésie des choanes

L'objectif essentiel du traitement est de rendre perméable les cavités nasales afin de permettre la respiration nasale. Ceci est indispensable en cas d'atrésie choanale bilatérale, car le nouveau-né ne peut respirer correctement que par le nez. En cas d'obstruction nasale, la respiration est très fortement compromise pouvant nécessiter une aide respiratoire urgente en milieu hospitalier.

L'intervention est actuellement réalisée par le nez dans l'immense majorité des cas, grâce aux progrès de la chirurgie endonasale sous guidage optique. L'intervention par voie buccale trans vélo-palatine, est beaucoup plus lourde et délabrante. Elle ne se conçoit de nos jours qu'en dernier recours devant des récidives non opérables par voie nasale. L'intervention commence par la perforation de la partie muqueuse de l'obturation choanale, sous optique. Puis l'élargissement choanal s'effectue essentiellement aux dépens de la cloison nasale osseuse (vomer). Le calibrage de l'orifice choanal nouvellement créé (par les classiques « trompettes ») n'est plus systématique mais reste utile dans certains cas. La préservation de lambeaux muqueux de voisinage repositionnés après élargissement osseux permet souvent de s'en passer.

#### 4.3.1.2 Prise en charge de la sténose laryngée

La désobstruction laryngée est essentielle et urgente. Dans certains cas majeurs, une trachéotomie première est nécessaire. La chirurgie de l'atrésie laryngée dépend du site exact de la sténose, de sa longueur, de l'atteinte des cordes vocales dans le segment sténosé et des troubles associés.

### 4.3.1.3 Prise en charge de la cryptophtalmie et des autres malformations oculaires

La cryptophtalmie nécessite une reconstruction palpébrale complexe dans un milieu spécialisé, habitué à ce type de geste chirurgical. Les objectifs cette chirurgie sont multiples et très variables en fonction des malformations oculaires associées et surtout de l'âge et de la sévérité de la cryptophtalmie.

Une atteinte précoce avec potentiel visuel sous-jacent nécessite ainsi une chirurgie semi-urgente afin de développer au maximum la vision et de limiter l'amblyopie uni ou bilatérale.

La chirurgie nécessite souvent plusieurs temps chirurgicaux car la reconstruction palpébrale est complexe, impliquant notamment la reformation de plusieurs plans fonctionnels indispensables au bon fonctionnement de l'œil (protection du globe et lubrification) ; la libération des globes oculaires et le dégagement des axes visuels ne suffisent pas, il faut également rechercher une récupération fonctionnelle des paupières. Cet aspect peut poser soucis dans les premières semaines de vie en termes de reconstruction (prélèvements de cartilage ou de muqueuse buccale souvent immatures).

Même lorsqu'aucune récupération visuelle n'est attendue, il est important sur le plan esthétique, de libérer l'axe visuel et de recréer une fente palpébrale afin de pouvoir effectuer des équipements en prothèses d'expansion, indispensables pour la croissance de l'orbite, la croissance du globe oculaire régulant en partie cette dernière.

Un suivi et une surveillance rapprochés sont nécessaires, ainsi que la gestion des complications, fréquentes.

### 4.3.1.4 Prise en charge de l'atteinte auditive et des malformations des oreilles

Un dépistage précoce de l'audition est indispensable. Les malformations des conduits auditifs externes peuvent bénéficier d'un appareillage conventionnel en voie aérienne dès les premiers mois de vie si le conduit auditif est de taille suffisante ou en conduction osseuse sur bandeau si le conduit est trop étroit ou absent. Une chirurgie d'élargissement du conduit peut être proposée secondairement dans certains cas. Une prise en charge précoce des troubles de l'audition est primordiale notamment en cas de déficience visuelle associée. Les malformations des pavillons des oreilles peuvent faire l'objet de chirurgies esthétiques : celles-ci ne sont pas réalisées dans la toute petite enfance.

### 4.3.1.5 Prise en charge des autres malformations cranio-faciales

De nombreuses malformations cranio-faciales nécessiteront une prise en charge chirurgicale spécialisée en milieu spécifique, parfois précocement dès les premiers mois de vie (temps primaires de chéilo-rhinoplastie en cas de fente...) et se poursuivant tout au long de la croissance de l'enfant. Le retentissement, tant fonctionnel qu'esthétique des fentes labio-palatines, des distortions dento-maxillaire/mandibulaire, de l'hypertélorisme, des défauts osseux, des duplications nasales et asymétries cranio-faciales, justifie la prise en charge de ces anomalies complexes dans des Centres de Référence et de Compétences. Les réunions de concertations pluridisciplinaires dédiées permettront de coordonner cette prise en charge ainsi que les nombreux acteurs y participant (anesthésiste, chirurgien-maxillo-facial, ORL, neurochirurgien, orthophonistes, dentistes, orthodontistes...). A la fin de la croissance, la prise en charge orthodontico-dentaire obligatoire peut nécessiter la réalisation de chirurgie orthognathique afin d'assurer entre autres des fonctions de mastication et déglutition optimales. Cette chirurgie des bases osseuses peut également être nécessaire pour la correction d'hyperthélorisme et autre dysmorphose maxillo-faciale le plus souvent atypique dans ce syndrome.

### 4.3.1.6 Prise en charge des malformations des organes génitaux

Le traitement chirurgical de la cryptorchidie, appelé orchidopexie, est le traitement de référence. Il permet d'abaisser et de fixer le testicule dans la bourse. Il doit être réalisé entre un et deux ans. Lors de l'existence d'une cloison vaginale, le traitement chirurgical va reposer sur plusieurs techniques correspondant aux différentes formes cliniques (cloison vaginale complète ou incomplète, situation anatomique). La prise en charge des anomalies plus complexes du développement des organes génitaux doit être guidée par les avis

## PNDS « Syndrome de Fraser »

émis lors des réunions de concertations pluridisciplinaires du Centre de Référence du développement génital du fœtus à l'adulte et les chirurgiens expérimentés. Le traitement chirurgical doit être précédé d'une évaluation hormonale permettant d'apprécier le fonctionnement des gonades (ovaires ou testicules). Au moment de la puberté, l'évolution de la puberté est à surveiller et un traitement substitutif par les stéroïdes sexuels pourra être proposé au moindre doute d'un dysfonctionnement gonadique qui sera évalué cliniquement devant un retard pubertaire ou arrêt de progression de la puberté et biologiquement par une évaluation hormonale complète. Une évaluation des possibilités de fertilité sera aussi entreprise à la fin de la puberté et chez le jeune adulte.

### **4.3.1.7 Prise en charge de l'imperforation anale**

Dans ce type de malformation le rectum ne s'ouvre pas normalement au niveau de l'anus. Il est soit borgne (formes sans fistules), soit il se termine par une fistule de siège variable selon le sexe. L'intervention chirurgicale est réalisée rapidement après la naissance, après un bilan d'imagerie (techniques d'opacification et échographie périnéale).

### **4.3.1.8 Prise en charge des malformations des voies rénales**

Les anomalies de l'uretère et de l'urètre doivent être évaluées échographiquement et au besoin par des examens complémentaires (scintigraphie, cystographie). Elles peuvent nécessiter une simple surveillance échographique ou au besoin être corrigées chirurgicalement. Un suivi néphrologique est nécessaire pour repérer l'insuffisance rénale chronique et si besoin suivre mettre en place des mesures diététiques. En cas d'insuffisance rénale terminale, une dialyse peut être nécessaire.

### **4.3.1.9 Prise en charge des anomalies cardiaques**

La surveillance cardiologique et la prise en charge seront conditionnées par la nature de l'anomalie selon les modalités médicales et chirurgicales habituelles.

### **4.3.1.10 Prise en charge des difficultés alimentaires**

En cas de difficultés alimentaires retentissant sur la croissance pondérale, l'avis d'un pédiatre nutritionniste ou gastro-entérologue est utile pour guider la prise en charge nutritionnelle : une nutrition entérale est parfois requise.

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être proposée en cas de troubles de l'oralité.

La mise en place d'une gastrostomie d'alimentation est parfois nécessaire, l'indication est discutée dans les circonstances suivantes : nécessité d'un support nutritionnel sur sonde nasogastrique pendant plus de 3 mois et trouble de succion/déglutition et/ou reflux gastro-œsophagien faisant craindre des fausses-routes lors de l'alimentation orale.

La gastrostomie est mise en place sous AG par voie chirurgicale ou endoscopique. Ce dispositif permet de délivrer une alimentation artificielle continue ou discontinue. Elle peut être la seule source d'apport hydrique et calorique ou compléter une alimentation diurne insuffisante par voie orale.

Les parents sont formés à l'utilisation de la sonde et de la nutrition entérale par l'équipe d'un service spécialisé après la pose.

La présence d'une fente palato-vélaire associée impliquera une prise en charge complémentaire spécifique selon le protocole habituel du Centre de Compétence régional.

## **4.3.2 Traitements préventifs**

- Antibio prophylaxie pour les rares cas de reflux vésico-urétéral.
- Eviction des médicaments potentiellement néphrotoxiques en cas d'atteinte rénale.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

- Prise en charge odontologique préventive (hygiène dentaire rigoureuse).
- Prévention du risque d'endocardite en cas de cardiopathie congénitale.

### 4.3.3 Traitements pharmacologiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, la prise en charge étant superposable à celle proposée en population générale.

## 4.4 Prise en charge rééducative

Les déficiences multiples liées au syndrome de Fraser nécessitent une prise en charge précoce et multidisciplinaire :

- **Aide visuelle**

La rééducation ou réadaptation orthoptique « basse vision » est un entraînement visuel qui permet à la personne d'optimiser son potentiel visuel restant avec ou sans aide optique. Elle recouvre des personnes avec une acuité visuelle < 3/10 après correction optique et/ou champ visuel restreint inférieur à 20°. La sensibilité aux faibles contrastes, la motilité du globe oculaire, la vision des couleurs, les troubles du sens lumineux sont également évalués et compensés. Le système d'écriture tactile à points saillants comme le braille peut être proposé.

Cette rééducation mobilise plusieurs acteurs spécifiques autour des personnes malvoyantes :

- Des instructeurs pour l'autonomie dans la Vie Journalière (rééducation en AVJ) qui aident à vaincre les difficultés dans les activités courantes de la vie : utilisation du téléphone, indépendance à table, reconnaissance des objets (comme les pièces de monnaie), adaptations du matériel électroménager, sensibilisation de l'entourage...
- Des instructeurs en locomotion qui apprennent à se déplacer en toute sécurité, de manière autonome, à l'intérieur et à l'extérieur du domicile.

- **Aide auditive**

En cas de surdité, un accompagnement par un orthophoniste est recommandé dès le plus jeune âge (avant un an) afin de travailler sur la communication au sens large. L'objectif d'une communication normale est le plus souvent atteint.

- **La rééducation psychomotrice** améliore la perception du corps dans l'espace, l'orientation de ce corps dans un environnement, la coordination des mouvements et la précision des gestes, tout en prenant en compte les aspects relationnels et émotionnels.
- L'**ergothérapeute** développe l'efficacité gestuelle pour mener les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, préparation et prise des repas) et propose des adaptations des lieux de vie : école, domicile, poste de travail.
- **La rééducation orthophonique** va permettre de réduire les troubles de la déglutition et de la mastication en plus de la prise en charge des troubles du langage et de la parole.
- **La rééducation kinésithérapique** se justifie notamment en cas d'atteinte neurologique, centrée sur la stimulation des différents niveaux d'évolution motrice au cours de l'enfance, la stimulation de la station debout et de la marche, le maintien d'un capital tendinomusculaire et articulaire optimal.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

- **Des orthèses de marche ou de repos** peuvent aider les enfants surtout lors d'atteinte neurologique distale en cas de spina bifida : pour éviter les rétractions tendino-musculaires, pour faciliter le passage du pas si les muscles releveurs des pieds sont déficients...
- **Un accompagnement psychologique** de la famille est indispensable dès l'annonce du diagnostic. Les parents peuvent ressentir un sentiment de culpabilité d'avoir transmis la maladie. Les frères et sœurs peuvent également ressentir ce sentiment de culpabilité ou au contraire de la jalousie. La première année de vie de l'enfant est particulièrement difficile, les déficiences visuelles, auditives et les hospitalisations répétées retentissent sur la vie familiale, la scolarité, la vie sociale et professionnelle. Certaines familles sont obligées de déménager pour se rapprocher de structures spécialisées ou de quitter leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant. Pour l'enfant, le poids du handicap peut être très douloureux à porter. Un suivi psychologique ou psychiatrique peut s'avérer nécessaire pour l'aider à s'intégrer socialement.
- **Aides éducationnelles, sociales, professionnelles**

La scolarité sera adaptée en fonction des déficiences. Une scolarité en milieu ordinaire est possible avec l'aide de professionnels spécialisés (orthophoniste, orthoptiste, ergothérapeute...). Pour les enfants malvoyants, une scolarisation dans des Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) peut être proposée par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) relevant de la maison Départementale des personnes Handicapées (MDPH, voir « Vivre avec une maladie rare en France, Aides et Prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches-Aidants familiaux »). Des mesures complémentaires peuvent être accordées par la MDPH comme un accompagnement scolaire par des AESH (Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap), un Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile (SESSAD) permettant l'intervention de professionnels médico-éducatifs à l'école ou à la maison. Si besoin, une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) est versée aux parents selon le taux d'incapacité de l'enfant et permet l'embauche à domicile d'un ergothérapeute libéral, d'un psychologue, d'une auxiliaire de vie à domicile. Cette allocation couvre en partie le surcoût des dépenses liées au handicap, l'emploi de tierce-personnes et les conséquences du handicap sur le travail des parents.

A l'âge adulte, une orientation vers des établissements spécialisés peut s'avérer nécessaire selon la gravité des déficiences : foyers de vie, foyers occupationnels, foyers d'accueil médicalisé, maisons d'accueil spécialisé. Certains patients vont être très dépendants alors que d'autres, au contraire, pourront s'assumer seul et avoir une activité professionnelle. Ils peuvent faire une demande de Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) ; des formations qualifiantes pour malvoyants existent dans des centres de réadaptations sociales et professionnels pour déficients visuels. Des adaptations du poste de travail peuvent être financées par l'AGEFIPH.

Si une activité professionnelle n'est pas envisageable, certains patients pourront bénéficier d'une allocation d'adulte handicapé avec parfois une Prestation de Compensation du Handicap (PCH) pour des aides humaines ou matérielles à domicile.

Lorsque le taux d'incapacité le justifie, les patients peuvent obtenir **une carte mobilité inclusion (CMI)**. Elle se compose de 3 volets : CMI invalidité si le taux d'incapacité est > 80%, CMI priorité si incapacité < 80% avec station debout pénible, CMI stationnement si le périmètre de marche est fortement diminué avec besoin éventuel de tierce personne pour les déplacements à pied. La carte mobilité inclusion permet des réductions proposées par certains transporteurs (RATP, SNCF...), des avantages fiscaux (1/2 part supplémentaire pour le calcul de l'impôt, exonération de la taxe d'habitation...) et surtout une priorité dans les transports, salles d'attente, files d'attente dans les lieux publics.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

En France, les patients atteints du syndrome de Fraser bénéficient d'une prise en charge à 100% par la Sécurité sociale, du financement des soins, des frais médicaux et des appareillages au titre des Affections de Longue Durée (ALD). La MDPH peut compléter la prise en charge financière pour des aides matérielles et des appareillages spécifiques en complément de la CPAM.

### 4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients partageant les mêmes atteintes sensorielles (ex : Association Nationale Pour les Sourds Aveugles et sourds malvoyants : ANPSA) ou porteurs de polyhandicaps, peuvent accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, l'organisation des soins, le soutien psychologique et dans l'échange d'expérience. A ce jour, il n'existe pas d'association dédiée spécifiquement au syndrome de Fraser.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge multidisciplinaire médicale, chirurgicale et non médicale
- Surveiller l'apparition de complications
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances
- Informer le médecin traitant
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte afin d'éviter l'interruption du suivi.

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien ou un autre des spécialistes du centre de référence ou de compétence de la filière de santé AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de Causes Rares). Le patient sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou son médecin traitant ainsi que par un ophtalmologiste, un ORL et un chirurgien maxillo-facial référents, en lien avec un centre de référence ou de compétence de la filière SENSGENE (Maladie Rares Sensorielles).

Selon les malformations associées, pourront intervenir les médecins spécialistes d'organe et les auxiliaires médicaux concernés : néphrologues, orthopédistes, endocrinologues, chirurgiens pédiatres spécialisés dans les malformations urogénitales, gastroentérologues, orthoptistes, ergothérapeutes, masseur-kinésithérapeutes, audioprothésistes...

Le patient sera également pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés. Le généticien restera un interlocuteur privilégié afin d'optimiser la prise en charge de ce syndrome rare.

Le médecin de PMI et le médecin scolaire participent à la résolution des difficultés médico-sociales auxquelles peut être confronté l'enfant atteint de syndrome de Fraser. Les assistantes sociales interviennent à tout âge pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances médico-sociales, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire dont la composition peut varier en fonction des besoins.

## PNDS « Syndrome de Fraser »

Une consultation annuelle dans un Centre de Référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs (Annexe 2) est recommandée pour coordonner les prises en charge. Elle permet d'évaluer de façon globale le développement, la scolarité/intégration professionnelle, les gênes fonctionnelles liées aux malformations et aux complications éventuelles du syndrome, l'autonomie, la qualité de vie, la prise en charge rééducative du patient. Elle permet également d'évaluer la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage et de rappeler l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience...).

Elle doit être complétée de façon systématique par des consultations spécialisées adaptées à la problématique de chaque patient, selon une fréquence qui est déterminée par chaque spécialiste d'appareil. Une évaluation rééducative sera proposée (orthophonie, ergothérapie, bilan neuropsychologique...) en fonction des difficultés observées et des demandes d'orientation éventuelles.

Un suivi psychologique doit être proposé systématiquement au patient et à son entourage. Une participation à des programmes d'éducation thérapeutique pour les enfants souffrant du regard des autres (« E...change de regard ») peut être envisagée.

A la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

### **5.4 Examens complémentaires**

Des examens seront réalisés en fonction de la symptomatologie (ex : bilan biologique avec contrôle régulier de la fonction rénale en cas d'atteinte rénale, examens hormonaux et contrôle de l'évolution de la croissance et de la puberté en cas de malformations des organes génitaux). Ils seront discutés avec les médecins spécialistes d'organe concourant à la prise en charge du patient.

### **5.5 Informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence**

Le personnel soignant qui prend en charge la personne en urgence doit être informée du diagnostic de syndrome de Fraser, des malformations associées et des éventuels traitements en cours.

Si une anesthésie générale est nécessaire, l'équipe médicale doit savoir que des anomalies du larynx peuvent être présentes et que des difficultés d'intubation sont possibles.

Le carnet de santé ou le carnet de soin numérique (DMP, Compilio) sont des outils de liaison privilégiés entre les professionnels de santé. Le présenter aux services d'urgence est essentiel.

## Annexe 1. 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, chirurgie maxillo-faciale, Clermont-Ferrand (MAFACE, Filière TETECOUCO)
- Pr Thierry MOM, ORL, Clermont-Ferrand (MALO, Filière TETECOUCO)
- Dr Adrien COUTU, ophtalmologie, Clermont-Ferrand (OPHTARA, 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 BESSEY, 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 AUUDO, 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 TETECOUCO)
- Dr Laurence HEIDET, génétique moléculaire, Paris
- Pr Bernard DEVAUCHELLE, Chirurgie maxillo-faciale, Amiens (MAFACE, Filière TETECOUCO)
- 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.

## Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Ayant participé à l'élaboration du PNDS :

### 1. Centre coordonnateur du PNDS

#### – CHU de Clermont-Ferrand

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – site constitutif (Filière AnDDI-Rares)

Pr FRANCANNET

Service de génétique médicale

Pôle Femme et Enfant

CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing

1, Place Lucie Aubrac

63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Téléphone : 33 (0)4 73 75 06 53

@ : [cfrancannet@chu-clermontferrand.fr](mailto:cfrancannet@chu-clermontferrand.fr)

### 2. Centres maladies rares

#### – CHU Amiens

- Centre de compétence des Fentes et Malformations Faciales (MAFACE) (Filière TETECOUCO)

RESPONSABLE : Dr Cica GBAGUIDI

CHU Amiens-Picardie - Site Sud

Service de Chirurgie Maxillo-Faciale (CMF) et Stomatologie

1 Rond Point du Professeur Christian Cabrol

80054 Amiens

Téléphone : 03 22 08 90 50

@: [cmf.secretariat@chu-amiens.fr](mailto:cmf.secretariat@chu-amiens.fr)

#### – CHU de Clermont-Ferrand

- Centre de compétence des Fentes et Malformations Faciales (MAFACE) (Filière TETECOUCO)

RESPONSABLE : Pr Isabelle BARTHÉLÉMY

Hôpital Estaing

Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

1 Rue Lucie Aubrac

63100 Clermont-Ferrand

Téléphone : 04 73 75 01 02

@: [ibarthelemey@chu-clermontferrand.fr](mailto:ibarthelemey@chu-clermontferrand.fr)

- Centre de compétence des Malformations ORL Rares (MALO) (Filière TETECOUCO)

RESPONSABLE : Pr Thierry MOM

Hôpital Gabriel Montpied

Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

58 Rue Montalembert

## PNDS « Syndrome de Fraser »

63000 Clermont-Ferrand

Téléphone : 04 73 15 12 40

@ : [reseau-malo@chu-clermontferrand.fr](mailto:reseau-malo@chu-clermontferrand.fr)

- Centre de compétence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique et maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA) (Filière SENSGENE)  
RESPONSABLE : Pr Frédéric CHIAMBARETTA  
Hôpital Gabriel Montpied  
Service d'ophtalmologie  
58 rue Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand  
Téléphone : 04 73 75 14 60  
@ : [fchiambaretta@chu-clermontferrand.fr](mailto:fchiambaretta@chu-clermontferrand.fr)
- Centre de compétence, réseaux CRMERCD, HYPO, TRH, PGR, DEV-GEN, PRISIS et CRMRS (Filière Firendo)  
RESPONSABLE : Pr Igor TAUVERON  
Hôpital Gabriel Montpied  
Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques  
58 rue Montalembert  
63003 Clermont-Ferrand  
Téléphone : 04 73 75 15 33  
@ : [itauveron@chu-clermontferrand.fr](mailto:itauveron@chu-clermontferrand.fr)
- Centre de compétence, réseaux CRACMO et MaRDI (Filière Fimatho)  
RESPONSABLE : Dr Corinne BORDERON  
Hôpital Estaing  
Service de Pédiatrie Générale Multidisciplinaire  
1 Rue Lucie Aubrac  
63100 Clermont-Ferrand  
Téléphone : 04 73 75 00 25  
@ : [cborderon@chu-clermontferrand.fr](mailto:cborderon@chu-clermontferrand.fr)
- Centres de compétence, réseaux SORARE, MARHEA, Néphrogone et syndrome néphrotique idiopathique (Filière ORKiD)  
RESPONSABLE : Dr Lucie BESSEYAY  
Hôpital Estaing  
Service de Pédiatrie Générale Multidisciplinaire  
1 Rue Lucie Aubrac  
63100 Clermont-Ferrand  
Téléphone : 04 73 75 00 18  
@ : [lbessenay@chu-clermontferrand.fr](mailto:lbessenay@chu-clermontferrand.fr)
- Centre de compétence des maladies neuromusculaires (Filière Filnemus)  
RESPONSABLE : Dr Catherine SARRET  
Service de génétique médicale  
Pôle Femme et Enfant  
CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing  
1, Place Lucie Aubrac

## PNDS « Syndrome de Fraser »

63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Téléphone : 04 73 75 06 53

@ : [catherine.sarret@u-clermont.fr](mailto:catherine.sarret@u-clermont.fr)

### – CHU de Dijon

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares)

RESPONSABLE : Pr Laurence FAIVRE

Hôpital d'Enfants

Service de Génétique

14 Rue Paul Gaffarel

21076 Dijon

Téléphone : 03 80 29 53 13

@ : [laurence.faivre@chu-dijon.fr](mailto:laurence.faivre@chu-dijon.fr)

### – CHRU de Lille

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares)

RESPONSABLE : Pr Sylvie MANOUVRIER

Hôpital Jeanne de Flandre

Clinique de Génétique médicale Guy Fontaine

Boulevard du Pr Jules Leclercq

59037 Lille

Téléphone : 03 20 44 49 11

@ : [sylvie.manouvrier@chru-lille.fr](mailto:sylvie.manouvrier@chru-lille.fr)

### – CHU de Lyon

- Centre de référence du développement génital : du fœtus à l'adulte (Filière Firendo)

RESPONSABLE : Pr Pierre MOURIQUAND

GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant

Service de chirurgie uro-viscérale, thoracique et de transplantation de l'enfant

59 Boulevard Pinel

69677 BRON

Téléphone : 04 27 86 92 17

@ : [pierre.mouriquand@chu-lyon.fr](mailto:pierre.mouriquand@chu-lyon.fr)

### – CHU de Marseille

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares)

RESPONSABLE : Pr Nicole PHILIP

Hôpital de la Timone

Unité de génétique clinique prénatale

Département de génétique médicale

264 rue Saint-Pierre

13385 MARSEILLE

Téléphone : 04 91 38 66 36

@ : [nicole.philip@ap-hm.fr](mailto:nicole.philip@ap-hm.fr)

### – CHU de Rennes

## PNDS « Syndrome de Fraser »

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares)  
RESPONSABLE : Pr Sylvie ODENT  
Hôpital Sud  
Service de génétique clinique  
16, boulevard de Bulgarie  
BP 90347  
35203 Rennes  
Téléphone : 02 99 26 67 44  
@: [sylvie.odent@chu-rennes.fr](mailto:sylvie.odent@chu-rennes.fr)

### – Paris

- Centre de Référence REFERET (Filière SENSGENE)  
RESPONSABLE : Pr José-Alain SAHEL  
Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts  
Centre de la Rétine  
28 Rue de Charenton  
75571 PARIS  
Téléphone : 01 40 02 14 30  
@: [cicoph@referet.fr](mailto:cicoph@referet.fr) ; [cmr4@15-20.fr](mailto:cmr4@15-20.fr)
- Centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement (Filière Firendo)  
RESPONSABLE : Pr Juliane LEGER  
APHP - Hôpital Robert Debré  
Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique  
48 boulevard Sérurier  
75019 PARIS  
Téléphone : 01 40 03 22 34  
@: [service.endodiabeto@rdb.aphp.fr](mailto:service.endodiabeto@rdb.aphp.fr)
- Centre de référence des Malformations ORL Rares (MALO) (Filière TETECOUCO)  
RESPONSABLE : Pr Françoise DENOYELLE  
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades  
Service d'Oto-rhino-laryngologie (ORL) et chirurgie cervico-faciale pédiatriques  
149 rue de Sèvres  
75743 PARIS  
Téléphone : 01 44 49 46 87  
@: [orl.nck@aphp.fr](mailto:orl.nck@aphp.fr)

### 3. Filières de santé maladies rares

#### – Filière AnDDI-Rares

Centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Site de la filière « Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares » :

<http://www.anddirares.org>

#### – Filière TETECOUCO

Centre de référence CRANIOST, MAFACE, MALO, O-RARES et SPRATON

## PNDS « Syndrome de Fraser »

Site de la filière « Malformations rares Tête Cou Dents » : <https://www.tete-cou.fr/>

### – Filière SENSGENE

Centre de référence CARGO, CRNK, MAOLYA, OPHTARA, REFERET et Surdités génétiques

Site de la filière « Maladies rares sensorielles » : <https://www.sensgene.com/>

### – Filière FIMATHO

Centre de référence MaRDI, Hernie de Coupole Diaphragmatique, CRACMO et PaRaDIS

Site de la filière « Maladies rares abdomino-thoraciques » : <https://www.fimatho.fr/>

### – Filière Filnemus

Centres de référence des maladies neuromusculaires, NNERF, CALISSON et CARAMMEL

Site de la filière « Maladies neuromusculaires » : <http://www.filnemus.fr/>

### – Filière FIRENDO

Centres de référence TRH, HYPO, DEV-GEN, PRISIS, PGR, CMERCD et CRMRS

Site de la filière « Maladies rares endocriniennes » : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

### – Filière ORKiD

Centres de référence MARHEA, NEPHROGONES, SORARE et le Syndrome néphrotique idiopathique

Site de la filière « Maladies rénales rares » : <https://www.filiereorkid.com/>

## 4. Association de patients :

- Association Nationale pour les Personnes SourdAveugles : <https://www.anpsa.fr/>.

## 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*. 2020; 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, Tiffet 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

## PNDS « Syndrome de Fraser »

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 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