

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome oro-facio-digital de type I**

*Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares  
Coordonateur du site de Dijon: Pr Christel Thauvin*

*Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes  
Malformatifs de l'Inter-région Est  
Coordonateur du centre et du site Dijon: Pr Laurence Faivre*

*Filière DéfiScience & AnDDI-Rares*

### **Texte du PNDS**

**Août 2020**

Coordonnateurs du PNDS : *Pr Christel THAUVIN*  
*Pr Laurence FAIVRE*

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>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 diagnostique.....	6
3.4	Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel .....	7
3.5	Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .....	8
3.6	Recherche de contre-indications aux traitements médicamenteux.....	9
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient.....	9
3.8	Conseil génétique .....	9
<b>4</b>	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>11</b>
4.1	Objectifs .....	11
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	11
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) .....	11
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) .....	14
4.5	Recours aux associations de patients.....	14
<b>5</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>14</b>
5.1	Objectifs .....	14
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	14
5.3	Rythme et contenu des consultations.....	15
5.4	Examens complémentaires .....	16
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants.....</b>	<b>17</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence .....</b>	<b>19</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Signes cliniques évocateurs de l’OFD I.....</b>	<b>24</b>
	<b>Références.....</b>	<b>28</b>

## Liste des abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CLAD</b>	Centre de référence maladies rares labellisé des « anomalies du développement et des syndromes malformatifs »
<b>CGH</b>	Comparative Genomic Hybridization
<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>Coll.</b>	Collaborateurs
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>MEOPA</b>	Mélange Equimolaire d'oxygène et de Protoxyde d'Azote
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification
<b>MR</b>	Maladies rares
<b>ODF</b>	Orthopédie dentofaciale
<b>OFD</b>	Syndrome oro-facio-digital
<b>PKR</b>	Polykystose rénale
<b>PMI</b>	Protection maternelle et infantile
<b>PNDS</b>	Protocole national de diagnostic et de soins
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>SNC</b>	Système nerveux central

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les syndromes oro-facio-digitaux (OFD) sont caractérisés par l'association d'une atteinte orale, faciale et digitale. Leur description a donné lieu à une classification d'une dizaine de sous-types, qui repose principalement sur les signes cliniques associés et leur mode de transmission. Leur incidence est estimée entre 1/250.000 et 1/50.000 naissances. L'OFD de type I (OFD I) est de loin le plus fréquent, sa transmission est dominante liée à l'X.

Le diagnostic d'OFD I est évoqué chez une patiente devant l'association de différents signes :

- Des anomalies orales (hamartomes linguaux, freins gingivaux anormaux, langue lobulée ou bifide, fente palatine) pouvant conduire à des difficultés d'alimentation durant les premiers mois de vie,
- Des particularités des mains et des pieds (brachydactylie, polydactylie, clinodactylie),
- Des particularités faciales morphologiques variables (hypertélorisme, fente ou pseudo-fente labiale, miliaire, hypoplasie des ailes du nez, micrognathie, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, oreilles bas implantées),
- Des malformations cérébrales (agénésie du corps calleux),
- Une polykystose rénale à l'âge adulte,
- Des troubles des apprentissages ou une possible déficience intellectuelle, légère à moyenne,
- D'éventuels antécédents familiaux maternels de malformations du spectre OFD, de polykystose rénale, d'interventions chirurgicales ORL, et/ou de fausses-couches à répétition.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une mutation pathogène impliquant le gène *OFD1* dans la quasi-totalité des cas convaincants.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire entre le généticien (Coordonnateur), le médecin traitant, des médecins de plusieurs disciplines selon les atteintes associées (neuropédiatre, ORL, chirurgien maxillo-facial, néphrologue, hépato-gastro-entérologue), et les professionnels paramédicaux intervenant dans cette prise en charge (chirurgien-dentiste, psychomotricien, kinésithérapeute, éducateur, assistante sociale, psychologue, ergothérapeute, orthophoniste, ...). Les patientes atteintes d'OFD I peuvent avoir une scolarité normale ou, si besoin, être prises en charge par des structures de rééducation et de soins adaptées à leurs difficultés globales (CAMSP, SESSAD, IME...).

Des examens cliniques et paracliniques de suivi, en particulier néphrologiques, doivent être réalisés régulièrement afin de rechercher d'éventuelles complications liées à l'OFD I. D'autres examens peuvent être réalisés en fonction de l'examen clinique et de l'interrogatoire.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. d'assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire
3. d'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 les sites :

- Orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2750&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2750&lng=FR)

PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »

Texte du PNDS

- Genereviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1188/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-raises.org/>

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

Le syndrome oro-facio-digital (OFD) de type I a été rapporté pour la première fois en 1954 sous le terme de syndrome de Papillon-Léage-Psaume, puis plus spécifiquement décrit en 1969 par Gorlin et Psaume. Depuis sa description, une centaine de cas est rapportée dans la littérature. Le syndrome OFD de type I est une ciliopathie rare (groupe de maladies rares, troubles fonctionnels, sensoriels et de développement, lié à des anomalies de la formation ou de la fonction de l'appareil cellulaire ciliaire), avec une incidence estimée à 1/50.000 naissances. Il appartient à un groupe de pathologies hétérogènes appelé les syndromes oro-facio-digitaux. Ces syndromes sont caractérisés par l'association d'une atteinte orale, faciale et digitale; une dizaine de sous-types est actuellement décrite en fonction des signes cliniques associés et de leur mode d'hérédité. L'OFD I constitue la forme la plus fréquente, de transmission dominante liée à l'X, le plus souvent létale chez les embryons mâles. Par conséquent, sauf exception la maladie ne s'observe que chez les filles. Cette pathologie se caractérise par la présence d'anomalies orales (hamartomes linguaux, freins gingivaux, fente palatine, langue lobulée, anomalies dentaires), de particularités faciales (hypertélorisme, fente ou pseudo-fente labiale) et d'anomalies digitales (brachydactylie irrégulière, polydactylie). Une polykystose rénale (PKR), débutant chez l'adulte jeune et évoluant fréquemment vers une insuffisance rénale, est également fréquente. Des grains de milium et des malformations du système nerveux central (agénésie du corps calleux) sont fréquemment observées. La moitié des patientes présente une déficience intellectuelle (DI) légère à modérée. Les signes cliniques restent cependant variables d'un individu à l'autre. Le diagnostic du type I peut être difficile dans l'enfance.

Bien que la majorité des cas soit sporadique (75%), il est important d'en poser précocement le diagnostic, compte tenu du risque de PKR et du caractère dominant lié à l'X de cette affection entraînant un risque de transmission pour la descendance ou lors de prochaines grossesses dans les formes héritées.

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

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte d'OFD I. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare (MR) sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

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

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc...

Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome OFD type I. Il doit être mis à jour en fonction des nouvelles données validées.

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic du syndrome OFD de type I ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

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

Selon l'apparition des signes caractéristiques, le diagnostic peut être évoqué plus ou moins précocement. Certaines malformations, cérébrales notamment, peuvent être dépistées lors des échographies anténatales dès le second trimestre de grossesse pouvant conduire à des analyses génétiques (panel de gènes ciblés ou exome) afin d'établir un diagnostic moléculaire. Généralement, les patientes sont adressées à une consultation de génétique pour établir un diagnostic en raison de particularités morphologiques syndromiques, éventuellement associées à des troubles des apprentissages ou une DI (cf. Fréquence des signes cliniques dans le tableau 1 en annexe). Plus rarement, c'est lors de la détection de la PKR, qu'une consultation de génétique est proposée. C'est donc le généticien clinicien, qui va évoquer, et le plus souvent, confirmer le diagnostic.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le pédiatre, le généticien ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins spécialistes de plusieurs disciplines : biologiste moléculaire, chirurgien maxillo-facial, chirurgien-dentiste, stomatologue, néphrologue, hépato-gastro-entérologue, neuro-pédiatre, obstétricien, chirurgien orthopédiste, ... Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

Cette pathologie entraînant généralement le décès des fœtus mâles, des examens de foetopathologie/anatomopathologie peuvent également conduire au diagnostic.

#### 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Le diagnostic d'OFD I peut être évoqué chez une fille dès la période anténatale ou périnatale devant des signes morphologiques typiques chez une fille, éventuellement associés à des antécédents

familiaux compatibles avec un mode d'hérédité dominant lié à l'X (Thauvin-Robinet et coll., 2001). Les échographies anténatales peuvent en effet notamment détecter les anomalies du système nerveux central (agénésie du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse) (Alby et coll., 2018) ou encore les anomalies squelettiques (polydactylie) (Thauvin-Robinet et coll., 2001). Le mode de transmission étant dominant lié à l'X, une létalité des fœtus de sexe masculin est généralement observée durant le premier ou deuxième trimestre de grossesse (Bouman et coll., 2017). Dans ce dernier cas, les examens foetopathologiques permettent d'orienter le diagnostic (Alby et coll., 2018).

A la naissance, plusieurs signes cliniques peuvent faire évoquer le diagnostic d'OFD I. Les enfants naissent généralement à terme et présentent des particularités faciales morphologiques non spécifiques et variables (hypertélorisme, fente ou pseudo-fente labiale, hypoplasie des ailes du nez, micrognathie, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, oreilles bas implantées), associées à des anomalies orales (hamartomes, freins gingivaux anormaux, langue lobulée ou bifide, fente palatine) pouvant conduire à des difficultés d'alimentation durant les premiers mois de vie, ainsi que des anomalies des mains et des pieds (brachydactylie, polydactylie, clinodactylie) (Prattichizzo et coll., 2008 ; Macca et Franco 2009). Une miliaire faciale et une alopécie peuvent aussi être notées (Bisschoff et coll., 2013). Une échographie transfontanellaire ou une IRM cérébrale peut mettre en évidence une agénésie du corps calleux qui peut être associée à d'autres malformations du système nerveux central (Azukizawa et coll., 2013 ; Holub et coll., 2005).

Suite à l'identification en 2001 du gène *OFD1*, plusieurs séries de patientes rapportées dans la littérature ont montré une variabilité phénotypique inter et intrafamiliale importante avec des formes peu symptomatiques morphologiquement et le caractère sporadique dans trois quarts des cas (Thauvin-Robinet et coll., 2006 ; Prattichizzo et coll., 2008 ; Macca et Franco 2009). Lorsque les signes morphologiques sont mineurs, le diagnostic peut être évoqué plus tardivement dans l'enfance lors d'un bilan de troubles des apprentissages ou de DI, voire à l'âge adulte lors d'un bilan de PKR (Saal et coll., 2009). La PKR peut alors avoir été diagnostiquée dans le cadre d'un simple bilan d'hypertension artérielle (HTA), de complications rénales (gros reins bilatéraux), de douleurs ou pesanteurs lombaires, d'hématuries macroscopiques, de colique néphrétique, d'infection d'un kyste, d'insuffisance rénale, voire fortuitement lors d'une imagerie abdominale.

L'OFD I peut, ainsi, rester méconnu en raison d'un phénotype modéré alors qu'établir son diagnostic est crucial pour le dépistage et le suivi de l'atteinte rénale et le conseil génétique au regard de son mode de transmission dominant lié à l'X.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic peut être fortement suspecté en présence de signes cliniques typiques : atteinte orale (hamartomes, freins gingivaux anormaux, langue lobulée ou bifide, fente palatine), atteinte distale (brachydactylie), polykystose rénale et agénésie du corps calleux (Thauvin-Robinet et coll., 2006 ; Prattichizzo et coll., 2008 ; Macca et Franco 2009), d'autant plus lors d'antécédents familiaux compatibles avec un mode d'hérédité dominant lié à l'X. Chez les patients présentant seulement une partie de ces signes, il peut s'avérer difficile de distinguer l'OFD I des autres types d'OFD (Bruel et coll., 2017).

Le diagnostic formel d'OFD I est confirmé par l'identification d'une variation pathogène impliquant le gène *OFD1*, à l'état hétérozygote chez les femmes ou hémizyote chez les hommes. Ceci nécessite l'analyse du gène *OFD1* comprenant :

- Séquençage complet des régions exoniques et jonctions exon-intron du gène *OFD1* compte tenu d'une hétérogénéité allélique majeure avec plus d'une centaine de variations rapportées, majoritairement tronquantes (80% des cas). Devant l'absence de région « hot spot », plusieurs équipes ont transféré leur technologie vers le séquençage haut débit ciblé ou d'exome, qui permet également l'identification des diagnostics différentiels (Bruel et coll., 2017).
- Recherche de grands réarrangements par CGH-array à façon ou toute autre méthode de recherche de grands réarrangements incluant des techniques de qPCR, PCR long-range ou MLPA (5% des cas) (Thauvin et coll., 2009).

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Les syndromes OFD types II à XVIII, associant les anomalies OFD ainsi que d'autres éléments cliniques chevauchants (anomalies du système nerveux central, anomalies viscérales...),
- Le syndrome de Joubert, caractérisé par une hypotonie néonatale, un retard de développement, une DI plus ou moins sévère, des hyperpnées épisodiques néonatales, une apraxie oculomotrice ou un nystagmus, plus ou moins une polydactylie ou une rétinopathie. Plusieurs sous-types sont décrits pour cette pathologie et plusieurs gènes ont été identifiés, dont le gène *OFD1* chez le garçon, qui présente un allélisme avec l'OFD I,
- Le syndrome de Meckel-Gruber (pour les formes fœtales sévères), caractérisée par l'association léthale de malformations du SNC (encéphalocèle occipitale, hypoplasie cérébelleuse, malformation de Dandy-Walker), de kystes rénaux, d'une fibrose hépatique et d'une polydactylie post-axiale. Les patients décèdent généralement *in utero* ou durant les premiers mois de vie,
- La PKR autosomique dominante, uniquement chez les patientes présentant des kystes rénaux.

### **3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

Un bilan initial est effectué pour rechercher les manifestations et complications associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge au diagnostic.

Ce bilan comprendra lors d'une consultation de génétique :

- Interrogatoire pour les antécédents familiaux (malformations du spectre OFD, polykystose rénale, interventions chirurgicales maxillo-faciales, fausses-couches à répétition) et personnels (développement, troubles bucco-dentaires, interrogatoire nutritionnel, diurèse) ;
- Examen clinique (examen général, croissance, examen de la face, de la bouche, des extrémités, examen orthopédique, palpation des fausses lombaires) ;
- Evaluation de la pression artérielle.

Selon l'âge et les données de l'examen clinique, on réalisera une évaluation :

- Consultation maxillo-faciale : évaluation des malformations oro-faciales et prise en charge chirurgicale
- Bilan dentaire et orthodontique : évaluation des troubles bucco-dentaires
- Bilan orthophonique, psychométrique et psychologique : évaluation des difficultés langagières, cognitives et comportementales
- Imagerie abdominale (Echographie +/- Scanner +/- IRM) : recherche de kystes rénaux, hépatiques et pancréatiques

- Imagerie cérébrale (Echographie transfontanellaire +/- Scanner +/- IRM) : recherche de l'agénésie du corps calleux et des autres malformations cérébrales, notamment cérébelleuses
- Radiographies des extrémités : recherche de lacunes des phalanges, de syndactylie et de polydactylie
- Consultation ORL et examen auditif en cas de fente palatine
- Consultation néphrologique en cas de PKR (celle-ci est détectée chez 30-40 % des patients)
- Biologie comprenant numération formule sanguine, ionogramme sanguin et urinaire, créatinine sanguine et urinaire, recherche d'hématurie

### 3.6 Recherche de contre-indications aux traitements médicamenteux

#### En cas d'atteinte rénale :

Il faudra éviter les médicaments néphrotoxiques et ajuster la posologie des autres traitements à la fonction rénale.

### 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire, qui a permis de confirmer le diagnostic. La présence d'un(e) psychologue est recommandée.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents d'une enfant atteinte ou la patiente elle-même durant cette annonce. Sont également abordés le mode de transmission et le conseil génétique (cf. chapitre 3.8).

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents d'une enfant atteinte ou à la patiente elle-même.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge la patiente pour rapporter les différents points discutés lors de la consultation.

L'organisation d'une consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre les informations de la première consultation et pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi.

### 3.8 Conseil génétique

Le gène OFD1 est impliqué dans des phénotypes différents : l'OFD I (MIM 311200) de transmission dominante liée à l'X avec létalité chez le garçon et trois autres phénotypes de transmission récessive liée à l'X, qui n'atteignent que des garçons (un syndrome de Joubert (MIM 300804), une rétinopathie pigmentaire (MIM 300424) et le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel de type 2 (MIM 300209). Ces trois derniers phénotypes sont totalement différents et ne doivent pas être confondus avec l'OFD I.

Lors de la consultation, le généticien doit expliquer, dès la suspicion diagnostique les bases de l'hérédité dominante liée à l'X de l'OFD I, de même que la pénétrance élevée et la grande variabilité clinique intrafamiliale. Il est important de reprendre ces données lors de la consultation de rendu des résultats de l'étude moléculaire.

## PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »

### Texte du PNDS

Environ un quart des patientes ont une mère atteinte alors que trois quarts des patientes présentent une atteinte sporadique. Le risque de récurrence lors des prochaines grossesses s'avère ainsi variable pouvant aller de 1% dans les formes sporadiques à 50% dans les formes héritées :

> une femme indemne ayant donné naissance à une fille atteinte présente un risque de récurrence à l'occasion d'une grossesse ultérieure estimé à 1 % en cas de fœtus féminin, lié au risque de mosaïque germinale;

> une femme atteinte présente un risque de 50% d'avoir une fille atteinte ; en cas de fœtus masculin, le risque de transmission est également de 50 %, et, sauf exception rarissime, une mort fœtale survient chez les fœtus atteints. Il existe ainsi un risque d'excès de fausses-couches liées à la létalité précoce de l'OFD I lors des grossesses de fœtus masculins. Ainsi, dans les formes héritées, tous les garçons nés vivants sont sains.

Il est ainsi recommandé d'examiner avec précaution les mères des patientes atteintes car elles peuvent présenter une atteinte clinique paucisymptomatique.

Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être proposé par méthode moléculaire lorsque la mutation causale du gène *OFD1* a été identifiée chez le cas index. Il peut être discuté de réaliser un diagnostic de sexe fœtal sur ADN fœtal nu circulant dans le sang maternel afin de proposer un diagnostic prénatal moléculaire seulement chez les grossesses de fœtus féminin. La demande d'interruption médicale de grossesse pour motif fœtal en cas de récurrence peut être acceptée, compte tenu de la variabilité clinique importante pouvant aller jusqu'à une DI modérée chez l'enfant à venir. Elle peut être appuyée par la découverte échographique de malformations cérébrales.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales (maxillo-faciale, rénales...)
- Assurer une prise en charge précoce et spécialisée (psychomotricité, orthophonie, psychologue, ergothérapeute), en cas de retard psychomoteur et/ou de DI
- Assurer une éducation thérapeutique et une prise en charge globale de la patiente et de sa famille.

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

La prise en charge globale de la maladie de la patiente 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 (cf § 3.2).

Une coordination avec l'école ou l'établissement d'éducation spécialisée et la reconnaissance du handicap peuvent être nécessaires.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique<sup>1</sup> et autre)

#### Traitements pharmacologiques et règles hygiéno-diététiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie. La PKR est la principale atteinte évolutive chez l'adulte. La prise en charge de la PKR est proche mais distincte de celle proposée pour la PKR dominante autosomique:

#### ► Avant le stade d'insuffisance rénale terminale

Une maladie kystique des deux reins est décelée chez 25-45 % des femmes suivies pour un syndrome OFD de type I. Les bases moléculaires de la pénétrance rénale variable sont inconnues. Les kystes des reins sont rares (< 10 %) avant 18 ans, l'âge médian de découverte des kystes des reins est de 25-30 ans. Lorsqu'elle survient, la progression de la maladie rénale est lente, et l'insuffisance rénale terminale survient entre 20 et 60 ans (âge médian environ 35 ans).

- le traitement non spécifique avec :
  - boissons abondantes, environ 2 l/j pour la prévention des lithiases et des infections ;
  - contrôle tensionnel : l'objectif est d'obtenir une PA inférieure à 140/90 mmHg. Une cible plus basse (non consensuelle) peut être discutée au cas par cas. La plupart des médicaments anti-hypertenseurs sont efficaces. En première intention, les deux classes les plus appropriées sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2). Comme pour les autres néphropathies, une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie est nécessaire 5 à 10 J après introduction d'un IEC ou d'un ARA2 ;
  - contrôle des troubles hydro-électrolytiques;
  - restriction protidique: environ 0,8-1 g/kg/j est approprié ;

- traitement des complications (lithiases, infections de kystes...)
- les traitements spécifiques avec :
  - Le tolvaptan a fait la preuve d'une efficacité modérée dans la PKR autosomique dominante, mais son efficacité n'est pas établie dans l'OFD de type I, et ne sera probablement jamais testée. Le recours à ce médicament hors AMM ne peut être considéré qu'en cas d'évolution rapide de l'insuffisance rénale (perte de DFG > 5 ml/min/an), chez une femme jeune, indemne d'anomalie neurologique et comportementale. En effet, le médicament provoque une polyuropolydypsie puisqu'il s'agit d'un antagoniste des récepteurs V2 de l'hormone anti-diurétique, et il expose à une déshydratation intra-cellulaire. Le recours à ce traitement relève d'une concertation entre les CRMR co-rédacteurs de ce PNDS et un CRMR Maladies Rénales Rares, avec une évaluation précise du bénéfice éventuel du traitement à 1, 2 et 3 ans sur la pente de fonction rénale
  - Les analogues de la somatostatine ne sont pas indiqués dans l'OFD de type I. Le premier essai dans la PKR autosomique dominante était d'ailleurs négatif. D'autres évaluations sont en cours.

► *Au stade d'insuffisance rénale terminale*

Information et éducation thérapeutique au sujet des traitements de suppléance rénale sont à considérer lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Les possibilités de greffe rénale préemptive avec un donneur vivant sont encouragées.

► **Transplantation rénale**

En cas d'insuffisance rénale chronique. Dans ce cadre, il est parfois nécessaire de réaliser une néphrectomie d'un des reins polykystiques si ceux-ci atteignent la région iliaque et gênent l'implantation ultérieure du greffon rénal.

► **Autres prises en charge chirurgicales**

- Intervention maxillo-faciale pour les fentes (labio)palatines, les freins gingivaux et les hamartomes linguaux,
- Intervention orthodontique en cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire,
- Intervention en cas d'otites moyennes chroniques si nécessaire,
- Intervention pour la brachydactylie ou la polydactylie, afin de prévenir les complications fonctionnelles et la difficulté à se chausser voire à se déplacer.

**Autres traitements et prestations**

► *Traitements préventifs*

- Il est important de veiller à une hygiène dentaire rigoureuse et de réaliser un détartrage annuel;
- Les médicaments pouvant entraîner une toxicité rénale doivent être évités;

► *Psychomotricité*

La prise en charge psychomotrice vise à renforcer le tonus musculaire et faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant.

► *Orthophonie*

Une prise en charge orthophonique précoce peut être nécessaire en fonction des lésions endobuccales. Elle sera orientée sur le retard d'acquisition du langage, les troubles de phonation, les troubles de construction des phrases. Celle-ci doit être débutée aux premiers signes de retard ou troubles du langage.

► *Psychologique*

Un accompagnement psychologique est utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge adaptée. Cet accompagnement pourra ensuite permettre d'apprendre aux patientes plus âgées à vivre avec une maladie chronique pouvant aboutir à une insuffisance rénale et/ou un handicap, et d'optimiser leur insertion socio-professionnelle. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue à la famille, lors de l'annonce diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie. Toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser.

► *Prise en charge sociale*

L'accompagnement social doit prendre en compte les troubles des apprentissages voire une éventuelle DI légère à modérée.

► *Ergothérapie*

L'ergothérapeute aidera à l'acquisition des activités essentielles de la vie quotidienne ; il sera important de décomposer chaque activité en sous-tâches afin d'en faciliter l'apprentissage chez les patientes présentant des malformations des extrémités et/ou des troubles des apprentissages voire une éventuelle DI légère à modérée.

► *Aides éducationnelles*

Celles-ci doivent être réfléchies au sein d'un projet pédagogique personnalisé. L'enfant pourra en effet être pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

► *Prise en charge odontologique et orthodontique, curative et préventive*

- Les soins de prévention (informations, enseignement au contrôle de plaque) et de prophylaxie dentaire (application topique de fluor, polissage, détartrage, déplaquage) sont effectués chez le dentiste de famille.
- En revanche, en fonction du degré de coopération de la patiente, certains soins sont à programmer sous sédation consciente chez un odontologiste habilité à l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) ou dans un Centre Hospitalier Universitaire. Le degré de coopération et d'anxiété peut être évalué grâce à l'échelle de Venham ou de Frankl. La sédation consciente autorise tout type de soins conservateurs ou chirurgicaux (avulsions, pose d'implants dentaires). Les anesthésies générales doivent être réservées aux avulsions dentaires, qu'il convient d'éviter par une prise en charge préventive.
- La correction d'une anomalie de croissance maxillaire est importante. Un avis auprès d'un dentiste qualifié en orthopédie dentofaciale (ODF) est à envisager à partir de l'âge de 6 ans en cas d'apparition d'un ou des signes cliniques suivants : inoclusion labiale antérieure ou béance avec « impression de bouche ouverte », interposition linguale entre les arcades dentaires supérieure et inférieure à la déglutition, incisives centrales supérieures devenant proéminentes avec l'apparition d'un diastème. Afin de corriger ces dysmorphoses, un traitement interceptif fixe pour libérer la croissance maxillaire et normaliser la déglutition peut

être proposé vers l'âge de 6 à 8 ans. Un traitement multibague est à éviter chez les patientes atteintes de déficience intellectuelle.

#### **4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication des patientes ayant un syndrome OFD I et de leurs proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patientes et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur l'enseignement relatif à l'hygiène dentaire et l'éducation nutritionnelle pour ralentir l'évolution de l'atteinte rénale. Une hygiène dentaire rigoureuse doit être enseignée aux patientes et leurs familles, et peut se faire par un dentiste non spécialisé. L'utilisation de la brosse à dent électrique est suggérée. Des contrôles réguliers doivent être effectués, avec une attention particulière sur les gencives, et inclure un détartrage pour éviter les complications parodontales. L'implication d'un diététicien peut être nécessaire pour l'apprentissage des bases diététiques adaptées pour limiter l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant rester au patient et ses parents. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

#### **4.5 Recours aux associations de patients**

Les associations de patients et d'utilisateurs, peuvent accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins...Il n'existe pas d'association dédiée à l'OFD I ou aux OFD. Les parents pourront contacter l'UNAPEI (<https://www.unapei.org/>) en cas de déficience intellectuelle.

## **5 Suivi**

### **5.1 Objectifs**

Coordonner la prise en charge ;

- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'adolescence à l'âge adulte.

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

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien ou le pédiatre du centre de référence ou de compétences des filières de santé AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et Defiscience Intellectuelle de Causes Rares) ou DefiScience en cas de déficience intellectuelle (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares). La patiente sera également suivie de façon régulière, en fonction de son âge, par un pédiatre ou le médecin traitant en fonction de son âge, informé des possibles complications intercurrentes, et par un néphrologue référent, en lien avec le centre de référence ou de compétences de la filière ORKID (Maladies Rares néphrologiques).

Les patientes atteintes d'OFD I pouvant présenter un retard global des acquisitions avec DI, différents professionnels peuvent être amenés à intervenir pour favoriser les apprentissages : psychomotricien(ne), orthophoniste, éducateur(rice) spécialisé(e), etc... Si besoin, l'enfant pourra être pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales dans la petite enfance (CAMSP, SESSAD, etc...), puis au sein de son établissement scolaire spécialisé. L'intégration dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels doit être mise en place si nécessaire. Les professionnels des centres de référence et de compétences resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

Le médecin de PMI, le médecin scolaire, et l'assistante sociale participent à la résolution d'éventuelles difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Examen systématique 1 fois par an :

- Interrogatoire (développement et évolution de la symptomatologie, autonomie, troubles bucco-dentaires, interrogatoire nutritionnel),
- Mesure de la pression artérielle pour surveiller la fonction rénale chez les patientes âgées de dix ans ou plus.

Selon les besoins et les complication(s) associée(s), de fréquence adaptée aux besoins :

*Prise en charge médicale*

- Consultation néphrologique pour la prise en charge de la polykystose rénale
- Consultation de chirurgie maxillo-faciale pour la prise en charge des fentes (labio)palatines, des freins ginvigaux et des hamartomes linguaux
- Consultation orthodontique et/dentaire pour la prise en charge de malocclusion dentaire, de chevauchement dentaire et de toute autre complication bucco-dentaire
- Consultation ORL en cas d'otites moyennes chroniques
- Consultation de chirurgie orthopédique pour la brachydactylie ou la polydactylie, afin de prévenir les complications fonctionnelles
- Consultation gynécologique, en particulier en cas de nécessité de contraception

- Les patientes enceintes doivent bénéficier d'une surveillance attentive de leur pression artérielle et de leur fonction rénale pendant la grossesse
- 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.

*Prise en charge non médicale*

- Consultation de diététique pour la prévention de l'insuffisance rénale en cas de PKR
- Évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- Evaluation psychomotrice et ou orthophonique chez l'enfant pour guider la prise en charge des troubles du langage et/ou cognitifs
- Entretien psychologique pour les patientes et/ou la famille
- Interrogatoire sur la qualité de vie
- Entretien avec l'assistante sociale du fait de difficultés d'insertion entraînées par une éventuelle déficience intellectuelle
- Rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique).

#### **5.4 Examens complémentaires**

Il n'existe pas d'indication de bilan systématique annuel, mais des examens seront réalisés en fonction de l'âge, des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- NFS plaquettes, ionogramme sanguin et urinaire, créatinine sanguine, recherche d'hématurie pour surveiller la fonction rénale chez les patientes âgées de dix ans ou plus
- Échographie abdominale annuelle pour diagnostiquer la maladie kystique rénale, hépatique, pancréatique et ovarienne chez les patientes âgées de dix ans et plus
- Évaluation audiométrique et du développement de la parole et de la fréquence des otites chez les enfants en cas de fente labiopalatine et / ou de retard de langage
- Orthopantomogramme si la coopération du patient le permet

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Christel Thauvin-Robinet, , CRMR “Déficiences Intellectuelles de causes rares” – site constitutif de Dijon, filière DéfiScience.

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Mlle Ange-Line Bruel, généticienne moléculaire, CRMR “Déficiences Intellectuelles de causes rares” – site constitutif de Dijon, CHU Dijon Bourgogne

Pr. Christel Thauvin-Robinet, généticienne clinicienne, CRMR “Déficiences Intellectuelles de causes rares” – site constitutif de Dijon, CHU Dijon Bourgogne

Pr Laurence Olivier-Faivre, généticienne clinicienne, CRMR « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l’Est (CLAD-Est), CHU Dijon Bourgogne

### Groupe de travail multidisciplinaire

Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris

Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes

Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux

Pr. Nicole Philip, Génétique médicale, CHU Marseille

Pr. Patrick Edery, Génétique médicale, CHU Lyon

Dr Massimiliano Rossi, Génétique médicale, CHU Lyon

Pr. Sylvie Manouvrier-Hanu, Génétique médicale, CHU Lille

Pr. David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier

Dr Marie Bournez, Pédiatrie, CHU Dijon Bourgogne

Dr Samuel Saal, Service des Urgences Pédiatriques, Trousseau, APHP, Paris

Pr Dominique Chauveau, Néphrologie, CHU Toulouse

Pr Laurent Mesnard, Néphrologie, Hôpital Tenon, APHP Paris

Dr Victorin Ahossi, Odontologie, CHU Dijon Bourgogne

Pr Agnès Bloch-Zupan, Centre National pour les Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares, CHU Strasbourg

Dr Arnaud Lafon, Faculté d’Odontologie, Université de Lyon 1, Lyon

Pr Narcisse Zwetyenga, Service de chirurgie maxillofaciale et plastique, CHU Dijon Bourgogne

Pr Arnaud Picard, Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris

Dr Jean-Damien Métaizeau, Chirurgie orthopédique pédiatrique, CHU Dijon Bourgogne

Dr. Pierre-Henri Roux-Levy, Médecin généraliste, Dijon Bourgogne

Mme Hélène Sfeir, Psychologue, CHU Dijon Bourgogne

Mme Isabelle Gueneau, Assistante sociale, CHU Dijon Bourgogne

Mme Annick Steinmetz, Puéricultrice, CHU Dijon Bourgogne

Mme Caroline Sawka, Conseillère en génétique, CHU Dijon Bourgogne

### Déclarations d’intérêt

## PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »

### Texte du PNDS

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome oro-facio-digital de type I ont rempli une déclaration d'intérêt transmise à la HAS. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière de santé AnDDI-Rares (<http://www.anddi-rares.org/assets/files/dpi-pnds-ofd1.pdf>).

## Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence

### 1. Centres de références et de compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares – Filière de santé DéfiScience

#### ▪ Filière DéfiScience

Site de la filière de santé « maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle » : <http://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>

#### ▪ Centres de référence

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR : Dr Nadia BAHY BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

#### ▪ Centres de compétence

- CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75
- CCMR : Pr Lionel VAN MALDERGEM, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50

- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Fabienne GIULIANO, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Bruno LEHEUP, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, AHPH Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

## 2. Centres de références et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs - Filière de santé AnDDI-Rares

### ▪ Filière AnDDI-Rares

Site de la filière de santé « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>

### ▪ Centres de références

#### – Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27
- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

– **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :**

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux -Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

– **Inter région Nord-Ouest :**

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie MANOUVRIER, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Marion GERARD, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

– **Région Ouest :**

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine foetale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
- CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83

– **Région Est :**

- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr Laëticia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
- CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG – Tel 03 88 12 81 20
- CRMR constitutif : Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03

– **Région Sud-Est :**

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANNET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
- CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

▪ **Centres de compétences :**

– **Région Ile de France :**

- CCMR : Dr Dominique GERMAIN, service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- CCMR : Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet 93140 BONDY - Tel 01 48 02 62 45
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abymes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77

– **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

- CCMR : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577 86000 POITIERS - Tel 05 49 44 39 22
- CCMR: Pôle de biologie Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
- Martinique
- CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60

– **Inter région Nord-Ouest**

- CCMR : Dr Valérie LAYET, Unité de génétique - Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France 76083 LE HAVRE CEDEX - Tel 02 32 73 37 90

– **Région Ouest**

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03

– **Région Est**

- CCMR : Pr Lionel VAN MALDERGEM, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

### **3. Informations générales**

Site Orphanet « Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins » :

<http://www.orpha.net>

### Annexe 3. Signes cliniques évocateurs de l'OFD I

Tableau 1 : Fréquence des principaux signes cliniques de l'OFD I

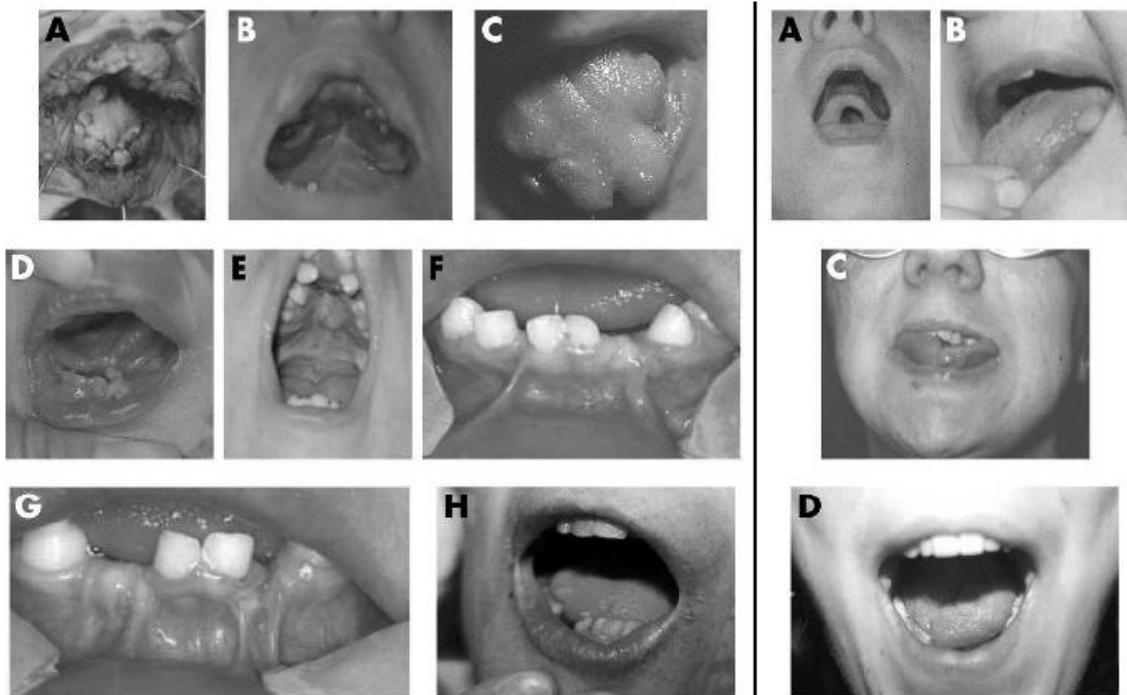
<b>Signes cliniques</b>	<b>Fréquence</b>
<b><i>Anomalies orales</i></b>	<b>97%</b>
Langue lobulée, bifide, hamartomes linguaux	79%-81%
Freins gingivaux accessoires	64%-78,6%
Fente palatine, palais ogival	47%-71%
Anomalies dentaires	41%-43%
<b><i>Anomalies cranio-faciales</i></b>	<b>87%</b>
Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors	51%
Hypertélorisme, télécanthus	50%
Rétrognathisme	50%
Hypoplasie des ailes du nez, base du nez large	48%
Fente ou pseudo-fente labiale	33%-37%
Milium	28%-60%
<b><i>Anomalies des mains</i></b>	<b>81%-83%</b>
Brachydactylie	52%
Clinodactylie	38%
Syndactylie	35%
Polydactylie	2%-4%
<b><i>Anomalies des pieds</i></b>	<b>44%-47%</b>
Brachydactylie	19%
Polydactylie	1%-15%
Syndactylie	11%
<b><i>Polykystose rénale</i></b>	<b>26%-43%</b>
<b><i>Anomalies neurologiques</i></b>	
Agénésie/hypoplasie du corps calleux	69%-81%
Kystes arachnoïdiens intracérébraux	21%-37%
Hamartomes hypothalamiques	1%-16%
<b><i>Déficience intellectuelle légère à modérée</i></b>	<b>28%-29%</b>

PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »  
Texte du PNDS

Figure 1 : Visage de patientes atteintes d'OFD I de X ans à l'âge adulte.  
(d'après Dickinson et coll., 2008)



Figure 2 : Aspect buccal de patientes atteintes d'OFD I (d'après Thauvin-Robinet et coll., 2006)



PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »  
Texte du PNDS

Figure 3 : Aspect des mains et des pieds de patientes atteintes d'OFD I. Notez XXX.  
(d'après Thauvin-Robinet et coll., 2006)

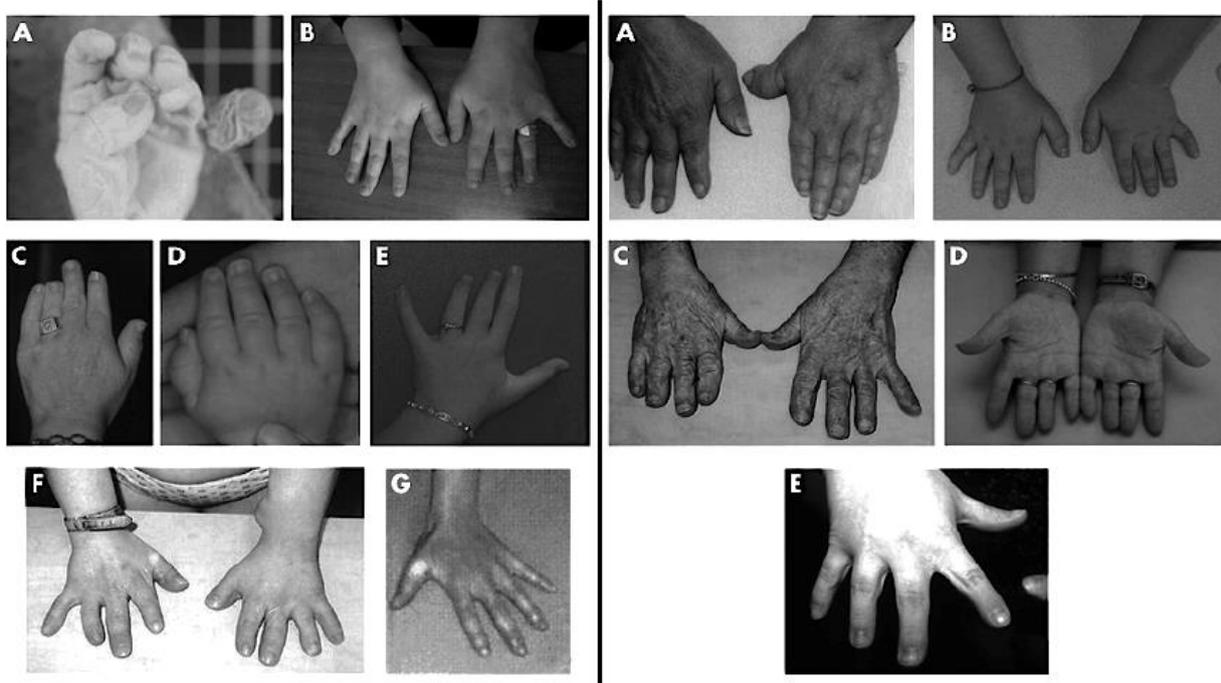
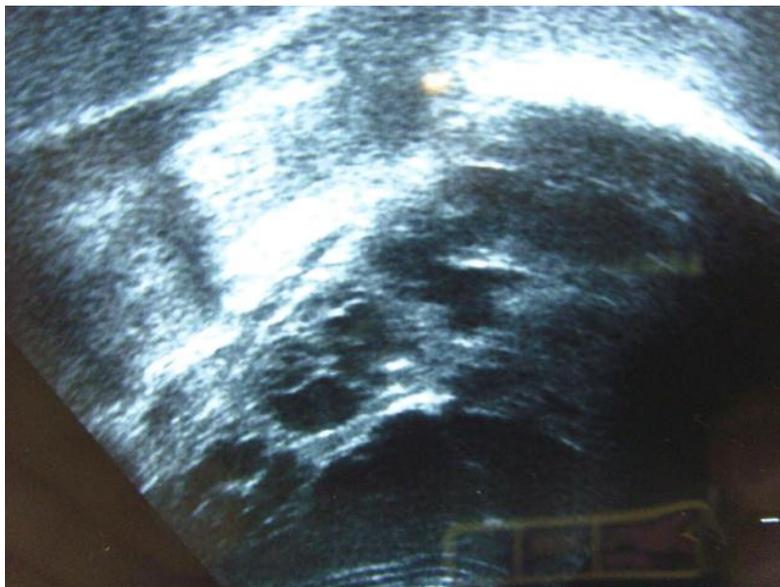


Figure 4 : Imageries abdominales de patientes atteintes d'OFD I.  
(d'après Dickinson et coll., 2008)



PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »  
Texte du PNDS

## Références

- Alamillo CL, Powis Z, Farwell K, et al. Exome sequencing positively identified relevant alterations in more than half of cases with an indication of prenatal ultrasound anomalies. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1073-1078. doi:10.1002/pd.4648
- Alby C, Boutaud L, Bonnière M, et al. In utero ultrasound diagnosis of corpus callosum agenesis leading to the identification of orofacioidigital type 1 syndrome in female fetuses. *Birth Defects Res.* 2018;110(4):382-389. doi:10.1002/bdr2.1154
- Al-Qattan MM. Cone-shaped epiphyses in the toes and trifurcation of the soft palate in oral-facial-digital syndrome type-I. *Br J Plast Surg.* 1998;51(6):476-479. doi:10.1054/bjps.1997.0297
- Al-Qattan MM, Javed K. Variability of expression of oral-facial-digital syndrome type I in 15 Saudi girls: Why is there a high rate of median cleft lip in the phenotype?. *Plast Surg (Oakv).* 2014;22(4):229-232. doi:10.4172/plastic-surgery.1000895
- Azukizawa T, Yamamoto M, Narumiya S, Takano T. Oral-facial-digital syndrome type 1 with hypothalamic hamartoma and Dandy-Walker malformation. *Pediatr Neurol.* 2013;48(4):329-332. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.016
- Baker LA, Agim NG. Nevus comedonicus in oral-facial-digital syndrome type 1: a new finding or overlapping syndromes?. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):e48-e51. doi:10.1111/pde.12278
- Bisschoff IJ, Zeschnigk C, Horn D, et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofacioidigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum Mutat.* 2013;34(1):237-247. doi:10.1002/humu.22224
- Bouman A, Alders M, Oostra RJ, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1 in males: Congenital heart defects are included in its phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1383-1389. doi:10.1002/ajmg.a.38179
- Bruel AL, Franco B, Duffourd Y, et al. Fifteen years of research on oral-facial-digital syndromes: from 1 to 16 causal genes. *J Med Genet.* 2017;54(6):371-380. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104436
- Chetty-John S, Piwnica-Worms K, Bryant J, et al. Fibrocystic disease of liver and pancreas; under-recognized features of the X-linked ciliopathy oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD I). *Am J Med Genet A.* 2010;152A(10):2640-2645. doi:10.1002/ajmg.a.33666
- Coll E, Torra R, Pascual J, et al. Sporadic orofacioidigital syndrome type I presenting as end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(5):1040-1042. doi:10.1093/ndt/12.5.1040
- Connacher AA, Forsyth CC, Stewart WK. Orofaciodigital syndrome type I associated with polycystic kidneys and agenesis of the corpus callosum. *J Med Genet.* 1987;24(2):116-118. doi:10.1136/jmg.24.2.116
- Curry NS, Milutinovic J, Grossnickle M, Munden M. Renal cystic disease associated with orofacioidigital syndrome. *Urol Radiol.* 1992;13(3):153-157. doi:10.1007/BF02924610
- Dehghan Tezerjani M, Maroofian R, Vahidi Mehrjardi MY, et al. A Novel Mutation in the OFD1 Gene in a Family with Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1: A Case Report. *Iran J Public Health.* 2016;45(10):1359-1366.
- Del C Boente M, Primc N, Veliche H, et al. A mosaic pattern of alopecia in the oral-facial-digital syndrome type I (Papillon-Léage and psaupe syndrome). *Pediatr Dermatol.* 1999;16(5):367-370. doi:10.1046/j.1525-1470.1999.00095.x
- Del Giudice E, Macca M, Imperati F, et al. CNS involvement in OFD1 syndrome: a clinical,

- molecular, and neuroimaging study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:74. Published 2014 May 10. doi:10.1186/1750-1172-9-74
- Dhull KS, Acharya S, Mohanty M, Dhull RS, Panda S. Oro-facial-digital syndrome type 1: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2014;32(2):152-155. doi:10.4103/0970-4388.130980
- Dickinson S, Carr S, de Zoysa J, Barratt J. Cystic renal disease presenting in pregnancy: a novel presentation of oral-facial-digital syndrome type 1. *NDT Plus.* 2008;1(1):23-25. doi:10.1093/ndtplus/sfm012
- Diz P, Alvarez-Iglesias V, Feijoo JF, et al. A novel mutation in the OFD1 (Cxor5) gene may contribute to oral phenotype in patients with oral-facial-digital syndrome type 1. *Oral Dis.* 2011;17(6):610-614. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01823.x
- Donnai D, Kerzin-Storarr L, Harris R. Familial orofacioidigital syndrome type I presenting as adult polycystic kidney disease. *J Med Genet.* 1987;24(2):84-87. doi:10.1136/jmg.24.2.84
- Driva T, Franklin D, Crawford PJ. Variations in expression of oral-facial-digital syndrome (type I): report of two cases. *Int J Paediatr Dent.* 2004;14(1):61-68. doi:10.1111/j.1365-263x.2004.00503.x
- Faily S, Perveen R, Chandler K, Clayton-Smith J. Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1: Further Clinical and Molecular Delineation in 2 New Families. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020;57(5):606-615. doi:10.1177/1055665620902880
- Feather SA, Winyard PJ, Dodd S, Woolf AS. Oral-facial-digital syndrome type 1 is another dominant polycystic kidney disease: clinical, radiological and histopathological features of a new kindred. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(7):1354-1361. doi:10.1093/ndt/12.7.1354
- Feather SA, Woolf AS, Donnai D, Malcolm S, Winter RM. The oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD1), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2-Xp22.3. *Hum Mol Genet.* 1997;6(7):1163-1167. doi:10.1093/hmg/6.7.1163
- Ferrante MI, Giorgio G, Feather SA, et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):569-576. doi:10.1086/318802
- Gillerot Y, Heimann M, Fourneau C, Verellen-Dumoulin C, Van Maldergem L. Oral-facial-digital syndrome type I in a newborn male. *Am J Med Genet.* 1993;46(3):335-338. doi:10.1002/ajmg.1320460318
- González MG, Castro MP, Nieto DV, Bouzán JC. Oral-facial-digital syndrome type I: surgical approach and a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(3):396-398. doi:10.1016/j.bjps.2013.06.044
- Goodship J, Platt J, Smith R, Burn J. A male with type I orofacioidigital syndrome. *J Med Genet.* 1991;28(10):691-694. doi:10.1136/jmg.28.10.691
- Habib K, Freitag S, Couly G, de Prost Y. Lésions cutanées du syndrome oro-digito-facial [Cutaneous lesions in the orofacioidigital syndrome]. *Ann Pediatr (Paris).* 1992;39(7):449-452.
- Halleux D, Dahan K, Thauvin-Robinet C, et al. Outcome of kidney transplantation in type I oral-facial-digital syndrome. *Transpl Int.* 2011;24(6):e48-e50. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01208.x
- Harrod MJ, Stokes J, Peede LF, Goldstein JL. Polycystic kidney disease in a patient with the oral-facial-digital syndrome - type I. *Clin Genet.* 1976;9(2):183-186. doi:10.1111/j.1399-0004.1976.tb01565.x
- Hinen HB, Gathings RM, Shuler M, Wine Lee L. Successful treatment of facial milia in an infant with orofacioidigital syndrome type 1. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):e88-e89. doi:10.1111/pde.13350
- Holub M, Potocki L, Bodamer OA. Central nervous system malformations in oral-facial-

- digital syndrome, type 1. *Am J Med Genet A*. 2005;136(2):218. doi:10.1002/ajmg.a.30751
- Horlenko O, Lenchenko A, Kossey G, Tomey A, Debretseni O. ORAL-FACIAL-DIGITAL SYNDROME TYPE I (CLINICAL CASE). *Georgian Med News*. 2018;(285):47-51.
- Kennedy SM, Hashida Y, Malatack JJ. Polycystic kidneys, pancreatic cysts, and cystadenomatous bile ducts in the oral-facial-digital syndrome type I. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(5):519-523.
- Khalifa O, Rahbeeni Z, Alhashmi N, Almane K. Oral-facial-digital syndrome type 1: unique radiological findings. *Clin Dysmorphol*. 2012;21(2):77-79. doi:10.1097/MCD.0b013e32834e9261
- Kilinc DD, Ozsarp E. Papillon-Léage and psaupe syndrome patient with multiple dental and orofacial anomalies. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(6):872-876. doi:10.4103/njcp.njcp\_451\_18
- King NM, Sanares AM. Oral-facial-digital syndrome, Type I: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2002;26(2):211-215. doi:10.17796/jcpd.26.2.d34417040174j35x
- Kirzioglu Z, Oz E. Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1: Oral Findings in a 6-Year-Old Girl. *J Pediatr Genet*. 2018;7(2):92-96. doi:10.1055/s-0037-1618601
- Larralde de Luna M, Raspa ML, Ibarгойen J. Oral-facial-digital type 1 syndrome of Papillon-Léage and Psaupe. *Pediatr Dermatol*. 1992;9(1):52-56. doi:10.1111/j.1525-1470.1992.tb00326.x
- Leão MJ, Ribeiro-Silva ML. Orofaciodigital syndrome type I in a patient with severe CNS defects. *Pediatr Neurol*. 1995;13(3):247-251. doi:10.1016/0887-8994(95)00153-7
- Iijima T, Hoshino J, Mise K, et al. Daughter and mother with orofacioidigital syndrome type 1 and glomerulocystic kidney disease. *Hum Pathol*. 2016;55:24-29. doi:10.1016/j.humpath.2016.04.005
- Lipp MJ, Lubit EC. The oral-facial-digital syndrome: case report of a mother and daughter. *Cleft Palate J*. 1990;27(3):311-316.
- Macca M, Franco B. The molecular basis of oral-facial-digital syndrome, type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(4):318-325. doi:10.1002/ajmg.c.30224
- Martinot VL, Manouvrier S, Anastassov Y, Ribiere J, Pellerin PN. Orodigitofacial syndromes type I and II: clinical and surgical studies. *Cleft Palate Craniofac J*. 1994;31(5):401-408. doi:10.1597/1545-1569\_1994\_031\_0401\_ostiai\_2.3.co\_2
- Mihci E, Tacoy S, Ozbilim G, Franco B. Oral-facial digital syndrome type 1. *Indian Pediatr*. 2007;44(11):854-856.
- Morisawa T, Yagi M, Surono A, et al. Novel double-deletion mutations of the OFD1 gene creating multiple novel transcripts. *Hum Genet*. 2004;115(2):97-103. doi:10.1007/s00439-004-1139-1
- Naiboglu B, Oysu C, Gokceer T. Orofaciodigital syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2012;91(1):E8-E9. doi:10.1177/014556131209100115
- Nanda A, Sharaf A, Alsaleh QA. Multiple milia in a newborn with congenital malformations: oral-facial-digital syndrome type 1. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(6):669-670. doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01334.x
- Nishimura G, Kuwashima S, Kohno T, Teramoto C, Watanabe H, Kubota T. Fetal polycystic kidney disease in oro-facio-digital syndrome type I. *Pediatr Radiol*. 1999;29(7):506-508. doi:10.1007/s002470050631
- Odent S, Le Marec B, Toutain A, et al. Central nervous system malformations and early end-stage renal disease in oro-facio-digital syndrome type I: a review. *Am J Med Genet*. 1998;75(4):389-394.
- Orstavik KH, Tangsrud SE, Nordshus T, Finnanger AM, Hellum C, Gjessing E. Orofaciodigital syndrome type I in a girl with unilateral tibial pseudarthrosis. *J Med Genet*.

- 1992;29(11):827-830.  
doi:10.1136/jmg.29.11.827
- Patrizi A, Orlandi C, Neri I, Bardazzi F, Cocchi G. What syndrome is this? Oro-facio-digital type 1 syndrome of Papillon-Léage and Psaume. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):329-331. doi:10.1046/j.1525-1470.1999.00085.x
- Prattichizzo C, Macca M, Novelli V, et al. Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Hum Mutat.* 2008;29(10):1237-1246. doi:10.1002/humu.20792
- Rakkolainen A, Ala-Mello S, Kristo P, Orpana A, Järvelä I. Four novel mutations in the OFD1 (Cxor5) gene in Finnish patients with oral-facial-digital syndrome 1. *J Med Genet.* 2002;39(4):292-296. doi:10.1136/jmg.39.4.292
- Romero M, Franco B, del Pozo JS, Romance A. Buccal anomalies, cephalometric analysis and genetic study of two sisters with orofacioidigital syndrome type I. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(6):660-666. doi:10.1597/06-225.1
- Rotunno R, Diociaiuti A, Agolini E, et al. Facial comedonal acne in orofacioidigital syndrome type 1 caused by a novel frameshift variant in OFD1. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(6):706-708. doi:10.1111/ced.13847
- Saal S, Faivre L, Aral B, et al. Renal insufficiency, a frequent complication with age in oral-facial-digital syndrome type I. *Clin Genet.* 2010;77(3):258-265. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01290.x
- Salinas CF, Pai GS, Vera CL, et al. Variability of expression of the orofacioidigital syndrome type I in black females: six cases. *Am J Med Genet.* 1991;38(4):574-582. doi:10.1002/ajmg.1320380416
- Scolari F, Valzorio B, Carli O, et al. Oral-facial-digital syndrome type I: an unusual cause of hereditary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(6):1247-1250. doi:10.1093/ndt/12.6.1247
- Scolari F, Valzorio B, Carli O, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1 coexisting with polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 1997;122:58-60. doi:10.1159/000059869
- Shimajima K, Shimada S, Sugawara M, et al. Challenges in genetic counseling because of intra-familial phenotypic variation of oral-facial-digital syndrome type 1. *Congenit Anom (Kyoto).* 2013;53(4):155-159. doi:10.1111/j.1741-4520.2012.00384.x
- Shipp TD, Chu GC, Benacerraf B. Prenatal diagnosis of oral-facial-digital syndrome, type I. *J Ultrasound Med.* 2000;19(7):491-494. doi:10.7863/jum.2000.19.7.491
- Shotelersuk V, Tiffet CJ, Vacha S, Peters KF, Biesecker LG. Discordance of oral-facial-digital syndrome type 1 in monozygotic twin girls. *Am J Med Genet.* 1999;86(3):269-273. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19990917)86:3<269::aid-ajmg14>3.0.co;2-g
- Singh AB, Girhotra M, Goel M, Bhatia S. Rare case of orofacioidigital syndrome type I. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012007733. Published 2013 Feb 14. doi:10.1136/bcr-2012-007733
- Somer M, Lindahl E, Perheentupa J. Precocious puberty associated with oral-facial-digital syndrome type I. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(4):672-675. doi:10.1111/j.1651-2227.1986.tb10271.x
- Stapleton FB, Bernstein J, Koh G, Roy S 3rd, Wilroy RS. Cystic kidneys in a patient with oral-facial-digital syndrome type I. *Am J Kidney Dis.* 1982;1(5):288-293. doi:10.1016/s0272-6386(82)80027-9
- Stoll C, Sauvage P. Long-term follow-up of a girl with oro-facio-digital syndrome type I due to a mutation in the OFD 1 gene. *Ann Genet.* 2002;45(2):59-62. doi:10.1016/s0003-3995(02)01116-4
- Su WR, Wang PH, Lian JD, Lin MC. Oral-facial-digital syndrome with vaginal atresia, hydronephrosis and congenital cardiac defect. *J Pediatr Orthop B.* 2008;17(4):179-182. doi:10.1097/BPB.0b013e3282ff4f77

- Tagliani MM, Gomide MR, Carrara CF. Oral-facial-digital syndrome type 1: oral features in 12 patients submitted to clinical and radiographic examination. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(2):162-166. doi:10.1597/08-200\_1
- Termote B, Verswijvel G, Palmers Y. Oro-facio-digital syndrome type 1: imaging findings in an 11-year-old girl. *JBR-BTR.* 2007;90(1):47-50.
- Thauvin-Robinet C, Franco B, Saugier-Veber P, et al. Genomic deletions of OFD1 account for 23% of oral-facial-digital type 1 syndrome after negative DNA sequencing. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E320-E329. doi:10.1002/humu.20888
- Thauvin-Robinet C, Cossée M, Cormier-Daire V, et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet.* 2006;43(1):54-61. doi:10.1136/jmg.2004.027672
- Thauvin-Robinet C, Lesca G, Aral B, et al. Cerebral dysgenesis does not exclude OFD I syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(2):455-457. doi:10.1002/ajmg.a.33812
- Thauvin-Robinet C, Rousseau T, Durand C, et al. Familial orofacioidigital syndrome type I revealed by ultrasound prenatal diagnosis of porencephaly. *Prenat Diagn.* 2001;21(6):466-470. doi:10.1002/pd.92
- Toprak O, Uzum A, Cirit M, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1, Caroli's disease and cystic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1705-1709. doi:10.1093/ndt/gfk013
- Toriello HV, Franco B, Bruel AL, Thauvin-Robinet C. Oral-Facial-Digital Syndrome Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, et al. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet.* 2013;83(2):135-144. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01885.x
- Tuli A, Sachdev V, Singh A, Kumar A. Physical and dental manifestations of oral-facial-digital syndrome type I. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011;29(6 Suppl 2):S83-S86. doi:10.4103/0970-4388.90750
- Wentzensen IM, Johnston JJ, Patton JH, Graham JM, Sapp JC, Biesecker LG. Exome sequencing identifies a mutation in OFD1 in a male with Joubert syndrome, orofacioidigital spectrum anomalies and complex polydactyly. *Hum Genome Var.* 2016;3:15069. Published 2016 Feb 4. doi:10.1038/hgv.2015.69
- Yavuz YC, Ganidagli SE, Yilmaz T, Altunoren O, Deniz MS, Dogan E. Orofacial digital syndrome type 1: an underlying cause of chronic renal failure. *Ren Fail.* 2011;36(6):946-947. doi:10.3109/0886022X.2014.902249

PNDS « Syndrome oro-facio-digital de type I »  
Texte du PNDS