

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome trichorinophalangien de type I

Argumentaire scientifique

**Centre de Référence « Anomalies du
Développement et Syndromes Malformatifs »
Caen**

**Centre de Référence « Maladies rares du
métabolisme du calcium et du phosphore »
Caen- Rouen**

**Filière AnDDi-Rares
Filière OSCAR**

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » du CHU de Caen. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS
Syndrome trichorinophalangien de type I.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière AnDDi-Rares, de la filière OSCAR et sur le site de l'HAS.

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations	4
Argumentaire	4
1. Stratégie de recherche	4
2. Synthèse bibliographique	5
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	16
Annexe 2. Liste des participants	17
Références bibliographiques du PNDS	Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AFDE : Association Française des Dysplasies Ectodermiques
APPT : Association des Personnes de Petite Taille (APPT)
CETD : Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
DPI : Diagnostic pré-implantatoire
DPN : Diagnostic prénatal
DS : Déviation standard
EA : Entreprise Adaptée
EXT1 : Exostosine Glycosyltransférase 1
FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé
FISH: Fluorescence in situ hybridization
GHD: Growth hormone deficiency
HAS : Haute Autorité de Santé
MAS : Maison d'Accueil Spécialisée
MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS : next generation sequencing

Préambule

Le PNDS sur le syndrome trichorinophalangien de type I 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-santé.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1. Stratégie de recherche

Le Syndrome trichorinophalangien de type I ne fait pas l'objet de recommandation internationale ni consensus. Notre démarche stratégique est décrite dans l'annexe 1.

2. Synthèse bibliographique

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Cathy A. Stevens and Cynthia A. Moore , 1999	Anomalie osseuse sévère, chez un enfant ayant une délétion emportant TRPS1	Description clinique	Troisième enfant rapporté Clinique et cytogénétique	hémimélie tibiale pouvant être une forme grave du TRPS1 microdélétionnel ou Langer Giedion	Troisième cas, donc possible lien
Sinzig et al., 1999	Nouveau symptôme associé au TRPS ?	Description clinique ancienne	1 seul enfant rapporté Clinique	Une cardiopathie rare, le syndrome de scimitar, pourrait être lié à la microdélétion 8q du Langer-Giedion	1 seul cas rapporté
Momeni et al., 2000	Identifier le gène responsable du syndrome TRPS I et étudier ses mécanismes d'expression	Analyse fonctionnelle du gène TRPS1	2 patients TRPS I avec cassure chromosomique dans la région d'intérêt 5 patients TRPS I avec délétion 1 patient TRPS I avec délétion interstitielle Analyse des sites d'épissage, des ORFs, des épissages alternatifs, de la nature des transcrits Recherche de mutations chez des patients symptomatiques (Northern Blot, BLOSUM62, PAM30, Sanger)	TRPS1 code pour un facteur de transcription comprenant 9 motifs en doigt de zinc de 4 types différents Il est retrouvé muté chez 6 patients avec phénotype classique, dont 3 sporadiques, à caryotypes normaux	Identification et localisation du gène TRPS1, imputabilité au syndrome TRPS I TRPS II est bien un syndrome de gènes contigus
Hatamura et al., 2001	Identifier une mutation causale chez une famille de 4 patients atteints Préciser les tissus d'expression de TRPS1	Chez des patients d'une même famille : Analyse de polymorphismes et séquençage direct Analyse de l'expression de TRPS1 dans différents tissus	Famille japonaise : Une mère de 40 ans Un garçon de 7 ans Une fille de 10 ans Une fille de 11 ans Dysmorphie classique, épiphyses en cône, petite taille Séquençage direct et analyse de polymorphismes dans TRPS1 RT-PCR		Mécanisme physiopathologique peut peut-être expliquer une fréquence plus élevée des infections des VAS dans l'enfance

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Seitz et al., 2001	Case report	Description moléculaire Description clinique	1 mère atteinte TRPS I et ses deux filles atteintes 1 femme TRPS I sporadique (de novo confirmé) Descriptions moléculaire et clinique Observation de la structure capillaire par microscopie polarisée	Insertion responsable d'un codon STOP pour le cas familial Tableau classique avec petite taille Forme triangulaire et en retrait de l'implantation capillaire médio-occipitale Diabète insulino-dépendant à 15 ans chez une des filles Cas sporadique : délétion avec décalage du cadre de lecture et codon STOP Tableau classique mais taille normale Ongles du III en raquettes Scoliose Clinodactylie IV et V Observation des cheveux : Follicules moins nombreux et plus petits, mais sans anomalie morphologique Hypoplasie relative des papilles dermiques L'impression de cheveux éparses serait plus dûe à des cheveux qui s'affinent drastiquement sur la longueur, que par un nombre de follicules trop bas	Porte d'entrée du cas sporadique et d'une des deux filles : pousse lente des cheveux La soeur : pas de problème capillaire Chirurgie répétées chez une des filles pour clinodactylies invalidantes Chirurgie chez le cas sporadique pour clinodactylie et chirurgie de reconstruction de la hanche (pas de détails) Importante variation phénotypique, y compris intrafamiliale

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Hilton et al., 2002	Identification des mutations récurrentes TRPS1 chez différentes familles atteintes, et de nouvelles mutations	Cohorte TRPS cliniques	9 familles TRPS1 avec différents membres atteints Séquençage TRPS1	Identification de neuf mutations hétérozygotes, cinq nouvelles et quatre récurrentes, dans les familles non apparentées diagnostiqués avec TRPS1. Les cinq mutations identifiées montrent des délétions de 1 ou 2 pb et une seule substitution de base. Alors que toutes les mutations récurrentes sont des substitutions de bases simples. Sept des neuf mutations donnent un codon stop prématuré, conduisant à une protéine tronquée non-fonctionnelle. 5 famille : exon 4 2 familles : exon 6 1 famille : exon 5 1 famille : exon 7 R531X (exon 4) : famille avec syndrome dépressif 3159-60delAT (exon 7) : famille avec DI légère Familles avec exon 6 muté : Phénotype type III (très petite taille et brachydactylie sévère)	Permet d'identifier certaines mutations récurrentes Laisse penser qu'il peut exister une DI en dehors de TRPS2 Confirme un tableau plus sévère lorsque mutation dans l'exon 6

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Malik et al., 2002	Décrire le rôle du doigt de zinc GATA de TRPS1 et la conséquence d'une délétion de ce doigt de zinc sur le phénotype		Souris hétérozygotes pour une délétion du doigt de zinc de type GATA de TRPS1 Souris homozygotes pour une délétion du doigt de zinc de type GATA de TRPS1	Souris hétérozygotes : Phénotype TRPS1 classique avec développement d'une cyphoscoliose progressive et défauts trabéculaires de la corticale des os longs, palais creux et sans atteinte de la tête fémorale Souris homozygotes : Eléments du phénotype classique et absence complète de vibrisses, décès néonatal par insuffisance respiratoire due à des anomalies thoraciques et rachidiennes	Implication directe des doigts de zinc GATA de TRPS1 dans le développement des cheveux et des os TRPS1 n'est pas uniquement impliqué dans le développement osseux des extrémités
Gentile et al., 2003		Case report	une mère et sa fille dysmorphiques avec les caractéristiques cliniques de TRPS1 mais sans déficience intellectuelle, ni petite taille	Insertion de 5pb dans l'exon 7 3280–3281ins TTCAC. L'insertion dans l'exon 7 pourrait aboutir à une forme de TRPSI à l'extrémité plus douce du spectre phénotypique. Une explication possible pourrait résider dans le fait que la protéine mutante synthétisée conserve la localisation nucléaire (NLS).	

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Kunimori Ket al., 2006	Suivi d'un patient après geste thérapeutique Reporter un cas de chirurgie maxillo faciale	Case report	Femme de 33 ans diagnostiquée cliniquement par un pédiatre Occlusion dentaire dysharmonieuse et protrusion mandibulaire	Ostéotomie de Lefort I, succès à 2 ans Suivi d'un patient TRPS1 Opérée pour une malocclusion dentaire sévère classe III Opérée en deux fois à un an d'intervalle après chirurgie maxillo-faciale	Habituellement on trouve des rétrognathismes dans TRPS, mais plusieurs cas décrits de prognathisme Bonne stabilité du montage après 2 ans laisse penser que TRPS n'empêche pas une bonne consolidation après fracture
Rossi et al., 2007	Mise en évidence d'une nouvelle mutation TRPS1		Une famille italienne avec 3 patients symptomatiques	Mutation faux sens R952C dans l'exon 7 Phénotype classique + scoliose dorsolombaire, rotation pelvienne, malocclusion dentaire, selle turcque profonde et large chez la première patiente Père à peine symptomatique, diagnostiqué a posteriori Frère dysmorphique avec retard de langage	Variabilité intrafamiliale importante
Stagi S et al., 2008	Rapporter 2 cas de déficit en GH répondant bien au traitement par GH		2 patients italiens avec diagnostic clinique de TRPS	Fils : taille à la naissance sur -1,1 DS et -0,1 pour le second patient Retard de dentition et dents surnuméraires chez les deux patients Retard pubertaire avec faible réponse à la GH Bonne réponse au traitement par GH (taille finale à -1,5) mais persistance. Diminution de la densité osseuse	Encore un argument pour l'efficacité de la GH dans les cas de déficits avérés en GH

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Tariq et al., 2008	Description d'un nouveau variant		Une famille pakistanaise atteinte de TRPS type III Sur 4 générations 9 hommes, 1 femme	Mutation faux sens (c.2762G>T) hétérozygote Substitution d'une glycine hautement conservée exon 6	Dysmorphie faciale classique Epiphyses en cône Brachymétabasiphie importante Gonflement des articulations interphalangiennes Dysplasie unguéale Cols de fémurs courts et élargis Retard de langage sans DI
Piccione et al., 2009	Corrélation génotype-phénotype dans les syndromes TRPS type I et III		Deux patients Une fille de 14 ans avec phénotype classique	Fille de 14 ans : phénotype classique, 157 cm, déviation ulnaire des rayons 2 et 3 sur les deux mains (disparu à 16 ans), brachydactylie modérée, sacro-iliaques dysmorphiques Nourrisson, féminin, petite taille au 3e dès la naissance C896S faux sens exon 6 dans le GATA1 motif Pas de DI Dysmorphie classique Têtes fémorales aplaties et dysplasie acétabulaire Absence d'ossification de certains os du carpe et des 2e et 3e phalanges Retard d'âge osseux de 3 ans environ à 7 ans Aggravation de la dysplasie de hanche avec déformation et fracture	Confirme le tableau plus sévère TRPS Type III dans les mutations de l'exon 6 avec petite taille dès la naissance et dysplasie de hanche sévère

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Vaccaro et al.,2009	Suivi d'un patient après geste thérapeutique Reporter un cas de chirurgie maxillo faciale	Case report	3 membres d'une même famille (le père, son fils et sa fille) avec un visage triangulaire, cheveux clairsemés, nez bulbeux en forme de poire, lèvre supérieure mince, rainure horizontale sur le menton, oreilles décollées. Description phénotypique - Analyse génétique - radiographies	mutation faux-sens en position 3649 du gène TRPS1	
Chen et al.,2010	Report de 5 nouvelles mutations	Case report	8 patients TRPS1 7 femmes et un homme	Mise en évidence de 5 nouvelles mutations dans les exons 4 et 5 Phénotypes classiques sans DI ni anomalies des hanches 1 avec anomalies dentaires	Variabilité intrafamiliale importante
Nakamura et al., 2010	Description d'un nouveau variant		Jeune fille japonaise de 8 ans avec triméthylaminurie et anomalies des phanères		Transmission habituellement récessive de la triméthylaminurie (gène FMO3 non muté chez la patiente) - TMA non dosée dans les urines de la patiente Cheveux épars Dysmorphie faciale caractéristique Gonflement des interphalangiennes proximales Épiphyse des deuxième phalanges en cônes Dysplasie unguéale

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Cong et al., 2011	Case report		Homme chinois de 17 ans avec un nez bulbeux, un philtrum allongé, lèvre supérieure fine, arca de palatine élevée, oreilles décollées	Insertion (1096insA) dans TPRS1. Ce qui entraîne une protéine TRPS1 tronquée et non fonctionnelle. Une nouvelle mutation (1096insA) du gène TPRS1 a provoqué un nouveau phénotype de TPRS1 avec ostéoporose sévère chez le patient chinois.	
Gai et al., 2011	Déterminer les tissus dans lesquels TRPS1 joue un rôle		Souris KO pour TRPS1	Les souris meurent en moins de 24h d'une insuffisance respiratoire aigue. Elles présentent une atteinte rénale sévère.	TRPS1 est impliqué dans diverses fonctions au niveau du cartilage, des reins, et des follicules pileux. Cartilage : Différentiation, prolifération et apoptose des chondrocytes. Dans les reins : en aval de BMP7 (développement du néphron) Donne une base physiopathologique pour expliquer les phénotypes observés dans les diverses formes de TRPS. Laisse une piste ouverte vers un éventuel phénotype rénal (peut-être pas suffisamment exploré car trop peu symptomatique?)
Sohn et al., 2012		Case report et essai thérapeutique sur deux patients	Femme coréenne de 17 ans avec tableau classique TRPS et déficit en Homme coréen de 14 ans avec phénotype classique		Question du dosage systématique de la GH pour porte ouverte vers un traitement de la petite taille efficace en cas de déficit

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Ito T et al., 2013					
Merjaneh et al., 2014	Déterminer les tissus dans lesquels TRPS1 joue un rôle	Case report	Une mère et ses 3 enfants avec des signes de TRPS1, dysmorphies, mains et pieds courts	L'enfant plus âgé a été traité avec une hormone de croissance pendant 2 ans en utilisant une dose allant de 0,24 à 0,32 mg / kg / semaine. Malgré le fait qu'il n'a pas de déficience en hormone de croissance ou insensibilité, il a montré une excellente réponse au traitement par +1 SDS et a gagné en taille sur 2 ans.	Essayer un traitement par hormone de croissance
Maas SM et al., 2015			Cohorte de 103 patients avec diagnostic cytogénétique ou moléculaire de TRPS	22 mutations faux sens, 62 autres 14 TRPS II 5 incertitudes sur TRPS I ou II	Ostéopénie fréquente Variabilité même intrafamiliale Hyperlaxité fréquente Dysmorphie classique pour la plupart Morbidity : douleurs articulaires, avec ou sans limitation de mobilité En minorité : augmentation du taux de fractures RAD21 suspecté de participer au phénotype de TRPS II Tous les faux sens interviennent soit dans l'exon 6, soit dans le 7

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Itoh et al., 2016	Case report	Case report		Pour le patient 2 : frameshift c.1990delC (p.Leu664Cysfs * 100) mutation identifiée ne figurant pas dans la liste des bases de données qui comprennent des insertions / délétions, des microsatellites et variants non polymorphes (dbSNP; www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/).	Des mutations TRPS non-sens semblent donner un phénotype TRPS I moins sévère. Le mécanisme n'est pas connu
Kunotai et al., 2017	Case report	Case report	Mère d'origine thaïlandaise et ses deux filles atteintes de TRPS1. Sœur 1 : cheveux clairsemés, grand nez, brachydactylie. Dents surnuméraires Sœur 2 : nez gros avec une large pointe nasale, cheveux et sourcils clairsemés. 18 dents surnuméraires Mère : cheveux clairsemés fins, brachydactylie des mains et des pieds. L'examen radiographique a montré un élargissement et une légère flexion des articulations interphalangiennes proximales du deuxième	Nouvelle mutation hétérozygote c.3809_3811delACTinsCATGTTGTG. Dents surnuméraires dans les zones de prémolaires	
Cho et al., 2019	Rôle de Trps1 dans le développement cranio-facial et la pathogénicité de la fente palatine lors d'un déficit en Trps1		Cohorte de 103 patients avec diagnostic cytogénétique ou moléculaire de TRPS	Trps1 est exprimé dans plusieurs régions avant la formation de la bouche, y compris du mésenchyme maxillaire, de la langue et du septum nasal. Trps1 est donc nécessaire pour l'initiation de la fusion palatine et pour l'expression épithéliale de plusieurs protéines essentielles à la ce processus.	TRPS1 est nécessaire au mécanisme de fusion de la fente palatine.

Auteurs, référence	Objectifs	Stratégies de recherche renseignée	Populations et technique	Résultats	Conclusion
Goss et al., 2019	Rôle de TRPS1 dans l'odontogenèse	Case report		Trps1 est impliqué dans le développement des dents et la formation de tissus dentaires minéralisés. En effet, on observe une diminution de la densité minérale de l'émail et des tissus dentaires Le rôle de Trps1 dans la taille des dents et la minéralisation est conservé entre la souris et l'homme. La microdontie dans TRPS est probablement due à une diminution de la prolifération dans les organes dentaires en développement	La perturbation d'un allèle Trps1 est suffisante pour altérer la minéralisation de la dentine

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Site internet : PUBMED
Période de recherche	1999-2019
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	TRPS – brachydactylie – dents-
Nombre d'études recensées	40
Nombre d'études retenues	27

Critères de sélection des articles

Le syndrome trichorinophalangien de type I ne fait ni l'objet de recommandations françaises ni internationales. Les articles sélectionnés sont majoritairement des cases report ainsi que des revues de la littérature.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Varoona BIZAOUI et Arnaud MOLIN, Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, CHU de Caen.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs (Centre de Référence Anomalies de Développement, CHU de Caen)

Dr Varoona BIZAOUI, Généticienne, CHU de Caen

Dr Arnaud MOLIN, Généticien biologiste, CHU de Caen

Dr Nicolas GRUCHY, Généticien biologiste, CHU de Caen

Dr Marion GERARD, Généticienne, coordonnatrice du Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, CHU de Caen

Dr Aline VINCENT, Généticienne, CHU de Caen

Dr Manon GODIN, Généticienne, CHU de Caen

Mme Kara RANGUIN, attachée de recherche clinique, CHU de Caen

Groupe de travail multidisciplinaire (par ordre alphabétique)

Dr Cyril AMOUROUX, endocrinologue pédiatre, CHU de Montpellier

Dr Flavie BOULOUARD, biologiste, CLCC Centre François Baclesse à Caen

Pr Catherine CHAUSSAIN, dentiste, Université de Paris

Dr Alexandra DESDOITS, rhumatologue pédiatre et algologue, CHU de Caen

Dr Pierre DEVULDER, oncogénéticien, CLCC Centre François Baclesse à Caen

Dr Christine FRANCANNET, généticienne, CHU de Clermont-Ferrand

Pr David GENEVIEVE, généticien, CHU de Montpellier

Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, présidente de l'association Valentin APAC (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques), Val d'Oise

Dr Nicolas RICHARD, biologiste moléculaire, CHU de Caen

Dr Sabine SIGAUDY, généticienne, CHU de Marseille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome trichorinophalangien de type I.

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

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Travail par échanges de mails, réunions physiques, visioconférences.