



FILIÈRE SANTÉ
MALADIES RARES
TeteCou
MALFORMATIONS RARES TÊTE COU DENTS

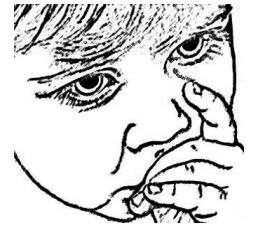
Hôpital Universitaire Necker
Enfants Malades
Bâtiment Kirrison
149, rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15 - France

ANIMATRICE
Pr Marie-Paule VAZQUEZ
CHEF DE PROJET
François LECARDONNEL
CHARGÉE DE MISSION COORDINATRICE
Myriam DE CHALENDAR
CHARGÉES DE MISSION
Jessica CHALOYARD
Madeleine DANIEL
CHARGE DE COMMUNICATION
Jean Daniel DAUMONT
ASSISTANTE ADMINISTRATIVE
Elodie ENAUD

**CENTRE DE RÉFÉRENCE
MALADIES RARES**

**SYNDROMES DE PIERRE
ROBIN ET TROUBLES DE
SUCCION-DÉGLUTITION
CONGÉNITAUX**

(SPRATON)



RENCONTRE NATIONALE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES SYNDROMES DE PIERRE ROBIN ET TROUBLES DE SUCCION-DEGLUTITION CONGÉNITAUX (SPRATON)

VENDREDI 29 SEPTEMBRE 2017 – DE 14H À 17H

Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades, Paris

Personnes présentes :

- **Site coordonnateur (Paris) :**
 - Pr Véronique Abadie, pédiatre
 - Pr Jeanne Amiel, généticienne
 - Dr Christel Chalouhi, pédiatre
 - Dr Bachar Houssamo, orthodontiste
 - Mme Anaïs Léon, infirmière
 - Dr Katia Lind, pédiatre
 - Mme Gaëlle Malecot, psychomotricienne
 - Mme Elodie Riback, psychomotricienne
 - Mme Laure Soulez-Larivière, orthophoniste
 - Dr Véronique Soupre, chirurgien maxillo-facial
 - Mme Béatrice Thouvenin, psychologue
- **Centres de compétences :**
 - Besançon :**
 - Dr Christine Guillermet, pédiatre néonatalogiste
 - Grenoble :**
 - Dr Valérie Belin, pédiatre néonatalogiste
 - Lyon :**
 - Dr Sébastien Blanc, pédiatre néonatalogiste
 - Dr Laurianne Coutier, pneumopédiatre
 - Montpellier :**
 - Pr Guillaume Captier, chirurgien plasticien
 - Nantes :**
 - Dr Anne Frondas, pédiatre néonatalogiste
 - Reims :**
 - Pr Caroline François, chirurgien plasticien
 - Strasbourg :**
 - Dr Isabelle Kauffmann, chirurgien infantile
 - Tours :**
 - Dr Annie-Laure Suc, pédiatre néonatalogiste
- **Personne invitée :**
 - Mme Myriam de Chalendar, chargée de mission coordinatrice, Filière TETECO
 - Dr Randa Ghantous, orthodontiste, service de chirurgie maxillo-faciale et plastique, Necker

Personnes Excusées :

- Lille :**
 - Pr Pierre Fayoux, chirurgien ORL
- Nantes :**
 - Dr Pierre Corre, chirurgien maxillo-facial
- Rouen :**
 - Dr Caroline Lardennois, pédiatre néonatalogiste

Centres non représentés:

- Amiens
- Bordeaux
- Brest
- Caen
- Clermont-Ferrand
- Lille
- Limoges
- Marseille
- Nancy
- Poitiers
- Rennes
- Rouen
- Toulouse

Sommaire

Nouvelles des résultats de l'appel d'offre du PNMR3 Objectifs de travail du réseau français SPRATON Fonctionnement du site web et de la plateforme de travail	page 3
“Retour de Toronto” : second international Robin sequence consensus meeting, mai 2017	page 5
Diagnostic des séquences de Pierre Robin Place des examens complémentaires Vers un consensus du bilan investiguant une SPR	page 8
Présentation du PHRC inter-régional “DYSROBIN : Implication de la dysfonction du tronc cérébral dans la physiopathogénie de la séquence de Pierre Robin”	page 11
Approche en génétique moléculaire des SPR syndromiques. Exemple de MED13L	page 13
Nouvelles de l'étude ADOROBIN Discussion et projets de travail à venir	page 15

NOUVELLES DES RESULTATS DE L'APPEL D'OFFRE DU PNMR₃ OBJECTIFS DE TRAVAIL DU RESEAU FRANCAIS SPRATON FONCTIONNEMENT DU SITE WEB ET DE LA PLATEFORME DE TRAVAIL

TOPO 1 : Véronique Abadie (Paris)

Contrairement à la 1^{ère} labellisation, reconnaissance d'un **réseau de CCMR officiellement labellisés** et d'une **thématique originale**, avec 2 groupes de patients pris en charge :

- les syndromes de Pierre Robin (triade rétrognathisme - glossoptose - fente vélopalatine postérieure + troubles fonctionnels) qui sont clairement différenciés d'une fente seule, de plus en plus souvent diagnostiqués en anténatal
- les enfants avec un trouble de succion-déglutition congénital, qui est un symptôme associé à différents syndromes génétiques, à des troubles neurologiques, et nourrissons avec un trouble du comportement alimentaire précoce post-traumatique.

Le réseau SPRATON comprend le site coordonnateur (V. Abadie, Hôpital Necker, Paris) et 21 CCMR ; 38% de ces centres sont coordonnés par un pédiatre, les autres par un chirurgien.

Il y a encore un « trou » dans la carte de France autour de Dijon, Auxerre, Orléans, Montargis, avec des problèmes connus pour la prise en charge de certains des enfants.

Comment pouvons-nous faire ? (qu'ils soient informés des décisions du réseau ? qu'ils prennent avis ou transfèrent les patients ?)

Certains ont-ils des relations ou des collaborations avec les médecins qui les prennent en charge ?

Chaque centre doit se préoccuper de son périmètre territorial de manière à couvrir 100% du territoire.

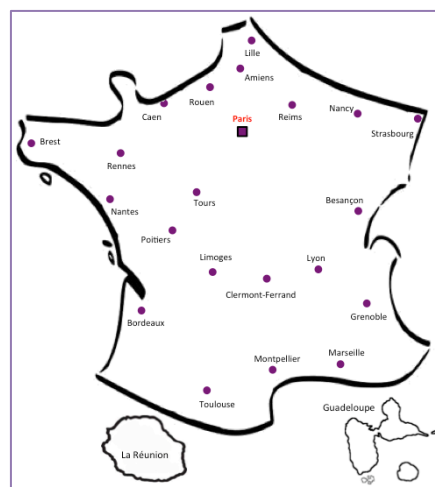
Missions des CCMR :

- organiser la prise en charge et le parcours de soins des patients à partir du CCMR en restant au plus proche de leur domicile
- rendre ce parcours lisible pour les familles et les professionnels (support des **sites web** SPRATON et TETECOUCO, avec une page pour chaque CCMR)
- **former et informer les équipes des hôpitaux généraux et des maternités du secteur** (cliniques privées et petits hôpitaux) afin d'assurer un maillage territorial complet (texte pour les pédiatres de maternité à valider, adapter à chaque centre et diffuser)
- valider et mettre en œuvre les recommandations construites ensemble (**PNDS**)
- participer aux projets de **recherche** cliniques et moléculaires nationaux
- participer à l'épidémiologie (saisie dans **BaMaRa**, **thesaurus commun**).

Le site coordonnateur apporte son aide pour :

- donner une dynamique, animer, organiser des journées nationales (faire une journée en dehors de celle de la Filière pour que chacun puisse y participer ? quand ?)
- mettre à disposition des outils (plaquettes, films, brochures, ETP, site web www.spratton.aphp.fr, ...)
- gérer les documents de consensus
- apporter son expérience, son expertise, un recours en cas de besoin (cas difficiles)
- initier ou aider pour les projets de recherche clinique
- un laboratoire de génétique à projets dédiés.

A Necker, il y a une file importante de patients : presque 2000 enfants pris en charge depuis janvier 2008, dont 1/3 de Pierre Robin. => mieux répartir la prise en charge des patients sur le territoire. Entre 1990 et 2016, 518 enfants Pierre Robin ont été vus dont 56% isolés, 30% syndromiques, 14 % associés (la cohorte des « associés » diminue au fur et à mesure que des anomalies cytogénétiques sont détectées par CGH). La cohorte augmente depuis la fusion entre les équipes d'ORL/CMF/VNI de Necker et Trousseau.



TOPO 2 : Myriam de Chalendar (Filière)

Missions de la **Filière** : décloisonner, rendre visible et lisible, favoriser les collaborations, mutualiser, coordonner l'action des différents acteurs, impulser des actions inter-CRMR sur des thématiques transversales.

Avec 3 thématiques principales : prise en charge des patients, formation et information, recherche.

Des contraintes : recueil d'informations (mails, tour de France), impératif de saisie (exigé par le Ministère)

Et surtout des aides : visibilité (pour chaque centre sur le site web www.tetecou.fr), contacts dans chaque centre (annuaires papier et site web), espace collaboratif, diffusion des informations, formation, soutien logistique, thesaurus, aide BaMaRa

Site web www.tetecou.fr :

1 page présentant l'ensemble du réseau, 1 page par centre

annuaire pour les patients sur l'espace public du site web, annuaire pour les professionnels sur l'espace réservé pour chaque centre, possibilité d'ajouts d'informations : composition de l'équipe, livrets, plaquettes, liens, ...

Echanges :

- accord pour l'affichage de la composition de chaque équipe (à partir du dossier de labellisation quand c'était détaillé)
- afficher les contacts pour chaque spécialité/type de prise en charge (et pas seulement les néonats, car un patient qui arrive dans la région à 14 ans ne va pas s'adresser aux néonats)
- attention au maintien à jour des informations => accord pour l'envoi d'un questionnaire par la Filière 1x/an

Annuaire papier : avec les coordonnées des responsables officiels et des référents par spécialité

distribué à chaque responsable de centre, ou son représentant, le 29/09/17 => à vérifier et corriger

Espace collaboratif :

sur le site web www.tetecou.fr

- le mot de passe a été adressé à chaque responsable de centre au mois de juillet
- un manuel d'utilisation est disponible dans le dossier « Espace collaboration » de l'espace collaboratif
- présence de documents généraux : labellisation, CEMARA/BaMaRa, Journées Filière
- présence de documents spécifiques par réseau : MAFACE, SPRATON, etc

L'espace SPRATON contient des **documents mis à disposition** par le site coordonnateur, pour le Pierre Robin : protocole de prise en charge SPR, algorithme de prise en charge respiratoire SPR, parcours de soins SPR expliqué aux parents, livrets, etc

Ainsi que des **documents qu'il faut travailler ensemble** pour le Pierre Robin : PNDS, annonce diagnostique, canevas de bonnes pratiques (dans le dossier « Espace de travail SPRATON »).

Echanges :

- **accord pour un identifiant par centre**

- l'espace collaboratif ne permet pas actuellement à plusieurs personnes de travailler en même temps sur le même document (comme Google Drive) ; il faut donc modifier le document en mode révision et le replacer sur l'espace collaboratif sous un autre nom

=> trouver un autre mode de fonctionnement, un autre outil ?

cf : plateforme de travail collaboratif mise à disposition par C. Breugem pour un travail commun sur un article

- il serait intéressant que tous les centres aient accès à tous les documents (même des autres réseaux) afin de pouvoir consulter les protocoles de prise en charge, etc dans le but d'une meilleure prise en charge pluridisciplinaire et transversale. Il est souhaité que ces documents soient organisés par réseau (un dossier par réseau CRMR-CCMR) afin de pouvoir les retrouver plus facilement.

=> accord de MP Vazquez à obtenir

« RETOUR DE TORONTO » :
SECOND INTERNATIONAL ROBIN SEQUENCE CONSENSUS MEETING, MAI 2017

**TOPO 3 Véronique Abadie (Paris)
Annie-Laure Suc (Tours)**

1st consensus meeting « Diagnosing, analyzing and treating Robin sequence »
(31 octobre-1^{er} novembre 2014, Utrecht)

=> Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. Breugem et al. JAMA Pediatr. 2016 Sep 1;170(9):894-902.

2nd international Robin sequence consensus meeting « Building our consensus in Robin sequence: are we treating our patients with Robin sequence in the best way ? » (7-8 mai 2017, Toronto)

www.robin-sequence.com

3rd consensus meeting : 2020, Paris ou Tübingen ?

une centaine de participants dont 2 français (es) (V. Abadie, AL. Suc), beaucoup de chirurgiens

Première question : définition de la SPR et hétérogénéité diagnostique

consensus international : rétrognathisme + glossoptose + obstruction ventilatoire +/- fente palatine postérieure
(car les Robin sans obstruction ne sont pas un souci)

définition française actuelle : rétrognathisme + glossoptose + fente palatine postérieure +/- obstruction ventilatoire

=> faut-il garder la définition française ou adopter la définition internationale ?

Echanges : inconvénients de la définition internationale :

- intégration parmi les SPR de tous les patients avec des troubles neurologiques, une arthrogrypose sévère, etc dont le diagnostic est très hétérogène, le pronostic beaucoup plus défavorable
- l'obstruction ventilatoire est un signe fonctionnel variable et évolutif. Avec l'amélioration de la fonction ventilatoire, le patient perdrait son diagnostic de SPR.

=> **décision de conserver la définition française**

Afin d'établir des cohortes nationales homogènes, il faudrait que chaque centre SPRATON adopte la même définition commune et code les patients de la même manière dans BaMaRa (en n'incluant que ceux avec un rétrognathisme et une glossoptose évidents).

=> **définition du rétrognathisme** : dès que la gencive inférieure est derrière la gencive supérieure chez un nouveau-né au repos, calme, incliné à 45 degré, à grader en mineur si intervalle < 5 mm, modéré si intervalle entre 5-8 mm et majeur si > 8 mm.

=> **définition de la glossoptose** : un enfant en position intermédiaire à 45°, relâché, non pleurant, à l'état vigile, bouche ouverte, dont la langue ne repose pas sur la gencive inférieure ; mineure, modérée si on voit les crêtes sublinguales au premier plan, majeure si verticalisée et postérieure dans la fente

Pour maintenir le lien avec les autres pays (bases de données internationales ? ERN ?), il faudrait aussi **coder les patients « para-Robin » ou « Robin sans fente » (rétrognathisme + glossoptose + obstruction ventilatoire SANS fente)** pour pouvoir les retrouver et les quantifier ; mais comment ? Il n'y a aucun item actuellement dans le thesaurus les concernant.

Echanges :

=> mesure du rétrognathisme : mesures cliniques donc pas rigoureuses. JAW INDEX (Film fait par C. Breugem) ? ou photo en 3D ? (G. Captier)

=> ajouter un item dans le thesaurus pour les « para-Robin » ?
les coder comme un trouble de la succion-déglutition (pas d'item dédié) ?

=> au niveau du centre coordonnateur, V. Abadie et C. Chalouhi vont élaborer un manuel avec M. de Chalendar décrivant comment coder ces enfants

ensuite, lors du Tour de France de la Filière dans chacun des centres, les chargées de mission de la Filière réaliseront une formation et une aide à la mise en place de BaMaRa. A cette occasion, elles présenteront à chaque responsable le thesaurus SPRATON et le manuel réalisé, et en discuteront avec lui.

Il sera important de veiller à diffuser le thesaurus (complet et simplifié) et le manuel de codage SPRATON à tous les membres des équipes (ORL, maxillo, etc) pour assurer l'homogénéité du codage.



Deuxième question abordée à Toronto : Exploration de l'obstruction ventilatoire :

Volonté de tous de baser les décisions de la prise en charge respiratoire sur des éléments objectifs (polysomnographie, fibroscopie, imagerie), mais absence actuellement de tests validés

Nombreuses présentations sur la corrélation entre les données d'imagerie 3D (scanner 3D des VAS, morphométrie 3D, scanner 3D des volumes aériens) et le résultat à court terme sur les patients

=> selon VA, ces techniques d'imagerie sont employées pour justifier l'ostéodistraktion mandibulaire précoce, qui est très pratiquée en Amérique

Echanges :

- Est-il vraiment nécessaire de les explorer aussi finement (scanner 3D, etc), en les exposant autant à une irradiation, pour bien les prendre en charge ?

Tant que la corrélation entre l'anatomie et la fonction n'est pas bonne, ces explorations sont fascinantes mais peu utiles à la prise en charge des enfants

Tant qu'on ne saura pas s'ils iront bien à l'âge adulte avec la prise en charge actuelle, on ne peut pas savoir si on les explore suffisamment.

=> **Publier les séries de grands avec leur croissance spontanée**

- Questions sur les **conséquences de l'avancement mandibulaire précoce** : croissance mandibulaire (spontanément certains se normalisent, d'autres restent rétrognathes, d'autres deviennent prognathes), devenir des germes dentaires. => études à faire

cf : étude de G. Captier sur les variations des volumes des voies aériennes chez les Treacher-Collins avant et après une distraction => peu de corrélation entre l'avancement mandibulaire, l'augmentation de volume et le sevrage de la trachéotomie

- en Amérique, et depuis une vingtaine d'années, beaucoup de distractions mais pas de suivi des patients

Résultats préliminaires de l'étude de Necker (A. Guidice, *et al*) :

TDM 3D chez 50 bébés de moins de 3 mois, Robin isolé ou non

=> différences modestes dans la taille de la mandibule entre les Robin et les contrôles

intéressant pour les patients très rétrognathes

un outil prometteur pour bien classer les enfants et comprendre la physiopathologie de la séquence de Robin

la mesure dépend de nombreux facteurs (positionnement de l'enfant, tonus musculaire, ...) => ne reflète pas la réalité

corrélations à faire avec le jaw index

pas encore utilisable pour guider la prise en charge

Aux USA, Canada et Brésil : la chirurgie est présente dans tous les algorithmes décisionnels de l'obstruction : TLA (Tongue Lip Adhesion) ou MDO (Mandibular Distraction Osteogenesis).

Mais très peu parlent des complications, des séquelles, des accidents ou des échecs. Très peu montrent des résultats prospectifs dans la durée (croissance spontanée ? comment grandissent les enfants avec ostéodistraktion ? résultats orthodontiques et phonatoires ?).

En Europe, les méthodes non invasives sont privilégiées :

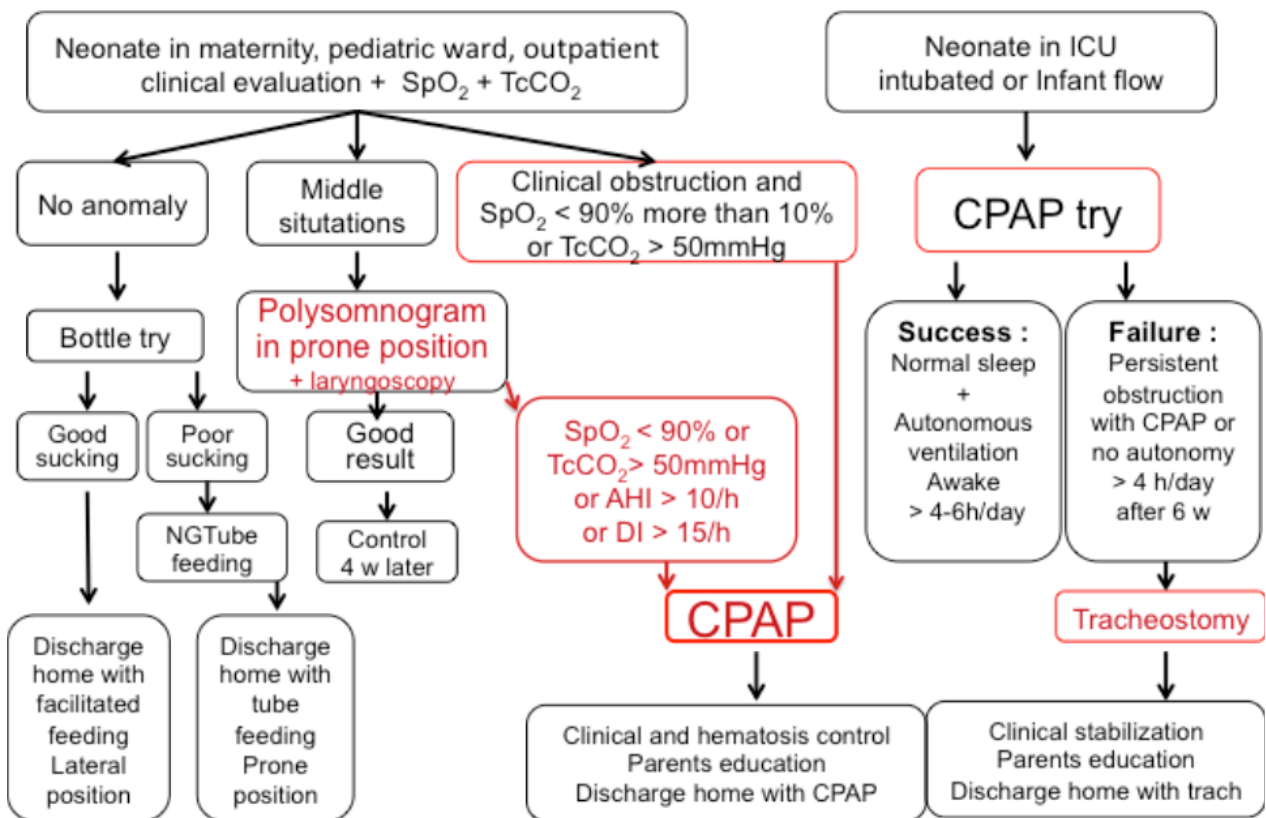
Angleterre : tube naso-pharyngé

Allemagne : orthèse palato-pharyngée (Tübingen Palatal Plate, TPP) => nécessite prothésiste spécialisé

France : VNI (les seuls au monde => a-t-on raison ou tort ?)

Pour les autres équipes, la VNI est une technique réservée à l'hôpital, infaisable à domicile

Algorithme de Necker pour la prise en charge des Robin :



Echanges :

=> continuer de montrer nos résultats +++++ , films à faire par l'équipe de B. FAUROUX

PUB

=> ne faudrait-il pas rajouter, pour les enfants très micrognathes ou ceux qui ne supportent pas la VNI, une **alternative chirurgicale plutôt que de trachéotomiser** ? pas l'ostéodistraktion. la labioglossopexie ?

- **Afin de savoir exactement ce qu'il en est au niveau national, il serait utile que chaque CCMR s'astreigne à élaborer son algorithme de prise en charge actuelle de l'obstruction ventilatoire de la SPR, en précisant bien les critères et les outils pour justifier les décisions.**

- Dans certains CHU, l'accès à la polysomnographie est difficile ; est-elle vraiment indispensable ?

En fait, il n'y a **pas besoin d'une polysomnographie mais d'une polygraphie de l'enfant endormi** (EEG non nécessaire), ce qui est plus accessible.

- la VNI est une technique à promouvoir dans tous les CHU, car efficace pour beaucoup de patients avec des pathologies différentes

- **comment fait chaque centre pour les patients qui ne réagissent pas bien à la VNI** (obstruction persistante, dépendance à la ventilation) ?

- envisager une alternative à la trachéotomie (labioglossopexie ?)

ou un autre technique non-invasive : le tube nasopharyngé ? => bonne expérience à Lyon

Conclusions de Toronto :

Un sujet très actif, polémique mais avec une réelle volonté de consensus, et la constitution d'un groupe international.

Nous devons nous mobiliser pour nous faire entendre : les pédiatres doivent reprendre la main par rapport aux chirurgiens.

Préparer le 3^{ème} congrès CONSENSUS Robin qui sera en Europe en 2020.

DIAGNOSTIC DES SEQUENCES DE PIERRE ROBIN, PLACE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

TOPO 4 Caroline François (Reims)

Résultats de la thèse d'exercice du Dr Mathilde Maman soutenue le 19/09/2017.

Actuellement, il n'y a pas de recommandations publiées sur les examens à réaliser lors du bilan diagnostique d'un SPR.

A Reims, constat d'une multiplication des examens, et d'une absence de cohérence dans les délais de réalisation des examens complémentaires (examens non-urgents demandés en urgence).

Objectif de l'étude : Synthèse des pratiques au niveau national concernant la prise en charge diagnostique néonatale des SPR, dans un but secondaire d'élaborer des recommandations communes.



Etude en 2 volets :

- multicentrique : questionnaire adressé à tous les CRMR et CCMR SPRATON et MAFACE (21 villes) ainsi qu'à Lausanne => éléments du bilan diagnostique étiologique (examens, consultations), du bilan de sévérité
- rétrospective unicentrique : sur les dossiers médicaux de tous les SPR hospitalisés en néonatalogie/réanimation néonatale au CHU de Reims entre 2009 et 2016 (n=30 ; bilans réalisés, anomalies diagnostiquées)

Résultats de l'étude multicentrique :

27 réponses, 23 équipes, 19 villes

	systématique	selon la clinique	jamais
Echo cardiaque	81%	9,5%	9,5%
Echo rénale	62%	33%	5%
Radio squelette	29%	14%	5%
Echo transfontanellaire	57%	29%	24%
IRM cérébrale	24%	57%	29%
IRM fonction ETF	43%	0	57%
Oxymétrie	81%	14%	5%
Polygraphie/polysomnographie	52%	24%	24%
EMG linguale	5%	0	95%
EMG pharyngée	0	0	100%
Autre	43%	0	57%

Consultation ORL	100%	0	0
urgence	38%	0	0
1 ^{ères} semaines	10%	0	0
1 ^{er} mois	29%	0	0
fonction de la clinique PEA	14%	0	0
fibroscopie ORL	24%	33%	43%
Consultation ophtalmologie	71%	29%	0
Consultation génétique	90%	10%	0

Résultats de l'étude unicentrique :

30 patients SPR (tous avec fente), dont 1 Stickler

diagnostic anténatal : 7% (1 chondrodysplasie, 1 CIV + hernie diaphragmatique)

diagnostic SPR : 100% post-natal

antécédents familiaux de FL/P : 17%

	stade 1	stade 2	stade 3	TOTAL
	n=18 60%	n=4 13,5%	n=8 26,5%	
sexe (H/F)	55% / 45%	25% / 75%	12% / 88%	40% / 60%
antécédents	17%	0	12,5%	17%
	50% isolés 50% associés	25% isolés 75% associés	13% isolés 62% associés 25% syndromiques	

Echo cardiaque	90%	40% d'anomalies (CIV, CIA, bicuspidie aortique, persistance canal artériel)
Echo rénale	70%	14% d'anomalies (dilatation pyélique, petits reins)
Radio squelette	10%	67% d'anomalies (chondrodysplasie, vertèbre surnuméraire)
Echo transfontanellaire	70%	4% d'anomalies (dilatation ventriculaire)
IRM cérébrale	63%	26% d'anomalies
Oxymétrie nocturne	80%	37% d'anomalies

Consultation ORL	80% *	2 laryngomalacies, 1 PEA négatifs, 8 otites
Consultation ophtalmologie	13%	75% d'anomalies (strabisme, ptosis, cataracte)
Consultation génétique (et non Bilan)	83% **	16% d'anomalies

* consultations d'ORL au sein du CHU

** période d'inclusion = thèse de sciences de C. François en génétique => biais

Discussion :

- prise en charge très variable entre les centres, au sein d'une même équipe
les chirurgiens demandent moins d'exams que les pédiatres (biais : quelle spécialité les prend en charge en 1^{er})
- nécessité d'une **hiérarchisation des examens complémentaires** => proposition :

BILAN STANDARD

Bilan de sévérité

oxymétrie nocturne	systematique
polygraphie en sommeil +/- fibroscopie ORL +/- bilan RGO	si troubles respiratoires persistants
EMG linguale et pharyngée	si troubles alimentaires persistants

* consultation ORL :

systematique à la naissance : dépistage troubles auditifs
(OEA +/- PEA)

systematique après 6 mois : otites
en urgence en fonction de l'atteinte respiratoire
=> grader l'urgence du délai de consultation

Bilan étiologique

écho cardiaque	systematique (à la naissance)
consultation ORL*j	
consultation ophtalmo	si anomalie ou suspicion de forme syndromique (à la naissance) systematique pendant la 1 ^{ere} année
consultation génétique	systematique dans les 6 1 ^{ers} mois ; à renouveler
bilan génétique autres examens	selon la clinique

BILAN COMPLET

pour les SPR stade 3

si présence d'anomalies associées en anténatal ou postnatal

- bilan standard
- + IRM cérébrale
- + bilan génétique
- + écho rénale

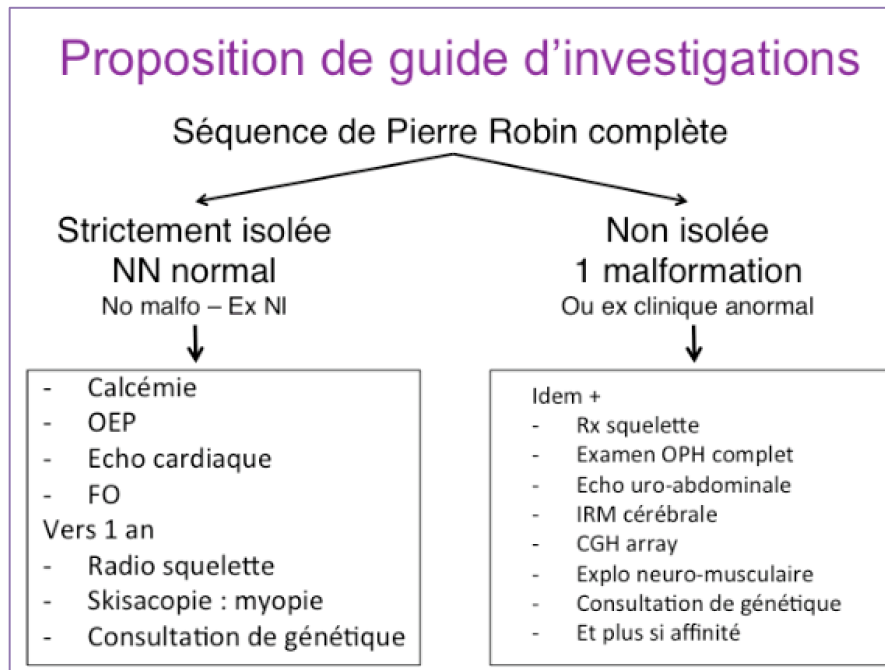
Echanges :

- V. Abadie : attention à ne pas mélanger SPR stade 3 et SPR associé ; un SPR peut être isolé et très grave, très malformatif et non grave => ne pas faire entrer la gravité fonctionnelle dans le bilan étiologique
- Définir le timing de chacun des examens

Véronique Abadie (Paris)

A Necker, les examens diagnostiques sont plutôt réalisés en fonction des éléments à côté desquels il ne faut pas passer :

la calcémie, car certains 22q11 ressemblent beaucoup à des Robin



Echanges :

C. Chalouhi (Necker) : le fond d'œil est réalisé selon la clinique

en pratique, l'écho cardiaque n'est pas systématique car délai de rendez-vous si l'enfant n'est pas hospitalisé

S. Blanc (Lyon) : la CGH array est effectué à la naissance en systématique

oxymétrie : avec pCO₂ ? Holter ou non ?

=> modifier l'algorithme en 3 catégories :

- strictement isolé, qui va très bien, non hospitalisé
- strictement isolé, hospitalisé car troubles fonctionnels
- non isolé (1 malformation supplémentaire ou un examen neurologique anormal)

VA et CC feront une proposition à valider par l'ensemble des CCMR

PRESENTATION DU PHRC INTER-REGIONAL

« DYSROBIN : IMPLICATION DE LA DYSFONCTION DU TRONC CEREBRAL DANS LA PHYSIOPATHOGENIE DE LA SEQUENCE DE PIERRE ROBIN »

TOPO 5 : Laurianne Coutier (Lyon)

PHRC inter-régional

=> 1^{ère} sélection : OK ; 2^{ème} sélection : réponse attendue mi-novembre ;
ACCEPTÉ

investigateur principal : Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon

co-investigateurs : 9 maternités d'Auvergne-Rhône-Alpes, Necker



Contexte :

physiopathogénie mal connue, multifactorielle, fonction du type de SPR

SPR = hypoplasie mandibulaire → glossoptose → défaut de fermeture des procès palatins

hypomandibulie causée par la dysfonction du tronc cérébral (DTC, => altération des fonctions de respiration et de déglutition) ou une anomalie du développement osseux ?

Hypothèse : DTC anténatale impliquée dans la physiopathogénie de la SPR

car : - faible corrélation entre l'atteinte fonctionnelle et la sévérité de l'atteinte anatomique

- les centres nerveux respiratoires et les groupes neuronaux de la déglutition sont colocalisés au niveau du tronc cérébral

diagnostic de la DTC = spectre de la dysautonomie

index d'apnées centrales (IAC) élevé

troubles de la déglutition,

troubles de la coordination déglutition/respiration

anomalies du rythme cardiaque

Etude prospective :

3 populations : - nourrissons SPR

- nourrissons avec obstruction anatomique des voies aériennes (OVA)

- nourrissons « sains »

SPR	OVA	« sains »
n=50	n=50	n=30
25 isolés / 25 associés	sténose trachéale sténose laryngée sténose sous-glottique laryngomalacie autres	cohorte fratrie de mort inattendue du nourrisson
1a : isolé 1b : + atteinte osseuse 1c : associé/syndromique		
HFME-Lyon + 9 maternités Auvergne-Rhône-Alpes : 1/mois Necker : 2/mois	HFME-Lyon : 2/mois	HFME-Lyon : 1/mois
inclusion : naissance-2 mois hospitalisation en cours ou programmée		
exclusion : naissance < 37 SA complication néonatale active		

recrutement : 24 mois

étude du sommeil, de la déglutition non nutritive, du RGO, du rythme cardiaque

=> préciser le rôle direct de la DTC dans la pathogénie de la SPR

préciser le rôle de la DTC dans l'architecture du sommeil, les troubles de la déglutition, les anomalies du SNA chez les SPR

critère principal : IAC (nombre moyen/h) SPR # OVA # sains entre 0 et 2 mois

polysomnographie de nuit, par stade de sommeil, selon guidelines ASSM 2007

critères secondaires : IAC SPR # OVA entre 6 et 10 mois

index d'apnée obstructive (IAO) SPR # OVA # sains entre 0 et 2 mois

IAO SPR # OVA entre 6 et 10 mois

micro-éveils SPR # OVA # sains entre 0 et 2 mois

micro-éveils SPR # OVA entre 7 et 10 mois

index de déglutition non-nutritive et apnées secondaires aux déglutitions non-nutritives SPR # OVA # sains entre 0 et 2 mois
 index de déglutition non-nutritive et apnées secondaires aux déglutitions non-nutritives SPR # OVA entre 7 et 10 mois
 déglutition (pHmétrie-impédancemétrie) SPR # OVA # sains entre 0 et 2 mois

Groupe SPR Groupe OVA	Groupe « sains »
2 hospitalisations V1 (48h), V2 (24h) M0-M2, M6-M10 de vie	1 hospitalisation V1 (48h) M0-M2 de vie

Unité du sommeil à HFME - Lyon ou Necker

- Données générales
 - Examen clinique + fréquence respiratoire, signes de lutte, stridor
 - **Polysomnographie de nuit**
 30% dos, 30% latéral, 30% ventre : SPR OVA / 100% dos : sains
 Efficience du sommeil, micro-éveils par stade
 IAO, IAC, respiration périodique par stade
 Etude de la déglutition non nutritive (EMG plancher de la bouche)
 - **Echanges gazeux 24h** (PtcCO₂, SpO₂)
 - **Holter-ECG avec analyse temporelle et fréquentielle 24h**
 - **pH-métrie-impédancemétrie 24h**, après 15 jours d'arrêt des ttt anti-reflux
- + SPR : Evaluation initiale : ORL, ophtalmologique, cardiologique, génétique

Nuit 1 ↑

Nuit 2 ↓

V1	V2
x	x
x	x
x	x
x	x
x	x
x	x
x	x
x	x

Bénéfices attendus :

- améliorer la compréhension de la physiopathogénie de la SPR
- adapter la prise en charge thérapeutique en fonction du type de SPR
- mettre en place un protocole de suivi multidisciplinaire national des atteintes secondaires à la DTC
- discuter de la place des différentes options thérapeutiques

Echanges :

- Complémentarité de la pHmétrie-impédancemétrie et de la manométrie
- L'EMG du plancher de la bouche permet de vérifier la coordination de la déglutition.
- Important de connaître la physiopathogénie du Robin afin de défendre le traitement non-invasif
- Protocole d'étude à ajouter sur le site web

APPROCHE EN GENETIQUE MOLECULAIRE DES SPR SYNDROMIQUES EXEMPLE DE MED13L

TOPO 6 : Jeanne Amiel (Paris)

2 scénarios embryologiques de la SPR :

- dysfonctionnement du tronc cérébral -> glossoptose, division palatine postérieure (« U-shaped », romane), micro-rétrognathisme
- neurocristopathie par anomalies du développement des dérivés du 1^{er} arc pharyngé => défaut de développement de la mandibule



50% forme isolée

- 50% formes syndromiques/associées :
- neuromusculaires → hypotonie, biopsie musculaire
 - chromosomiques → caryotype
 - materno-fœtales → interrogatoire
 - collagénopathies → radio du squelette
 - divers → dysmorphie, ...

série de 110 SPR consécutifs de Necker (1987-1996) :

Holder-Espinasse *et al.* Journal of Pediatrics 2001; 139: 588-590

avant la CGH

50% isolés, 15% associés, 35% syndromiques

65% des SPR syndromiques : Stickler et autres collagénopathies, del22q11.2, Treacher-Collins, tératogène

SPR associés : surtout des anomalies du cœur et du SNC, déficit intellectuel fréquent

L'objectif est d'identifier les formes syndromiques : faire passer les cas de SPR associés à un statut de SPR syndromique, pour permettre un conseil génétique, guider la prise en charge, etc

Exemple de MED13L

1^{er} cas : garçon de 25 mois (fin 2015)

naissance à terme avec mensurations normales

SPR

+ metatarsus varus, hypotonie, retard développemental (marche à 23 mois, aucun mot)

peu de contacts visuels, stéréotypies

croissance excessive à partir de 9 mois (poids +4 SD, taille +3 SD, PC +2 SD)

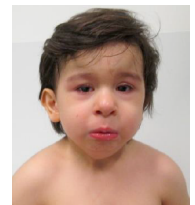
CGH array : normal

radio : non contributive

IRM : dilatation ventriculaire, anomalies de la substance blanche sous-corticale

dysmorphie : trapu, hirsutisme, arête nasale large, fentes palpébrales étroites, strabisme, micro-rétrognathisme, palais étroit avec fente, cou court, oreilles orientées postérieurement, mains petites et larges, metatarsus varus

=> réminiscent d'un cas antérieur



2^{ème} cas : fille qui a aujourd'hui 13 ans, mais connue petite

naissance à terme avec mensurations normales

SPR

+ pieds bots, hypotonie, retard développemental (quelques pas, aucun mot)

peu de contacts visuels, stéréotypies

croissance excessive (poids +2,5 SD, taille +2,5 SD, PC 0 SD)

CGH array : normal

IRM : anomalies de la substance blanche péri-ventriculaires

Crestine : pas de variant pathogénique

= panel de gènes pour les crêtes neurales (séquençage NGS, à Imagine ; nouvelle version 1-2 fois/an)

Idefix : pas de variant pathogénique

dysmorphie : hirsutisme, arête nasale large, fentes palpébrales étroites, strabisme, micro-rétrognathisme, palais étroit avec fente, cou court, oreilles orientées postérieurement, mains petites, metatarsus varus



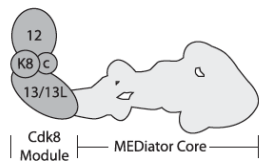
=> séquençage d'exome entier (WES) pour les 2 patients en même temps : rien

WES du 1^{er} cas : mutation *de novo* intronique dans le gène *MED13L* → mauvais épissage

regarder *MED13L* dans le 2^{ème} cas => délétion hétérozygote de 278 kb qui emporte une partie du gène *MED13L*

protéine MED13L : 1 des composants du complexe Mediator, et plus particulièrement du module Cdk8 de ce complexe (qui réprime la transcription)

fonctions du complexe Mediator : initiation, élongation et terminaison de la transcription



maturation des ARNm
épissage alternatif
remodelage de la chromatine

les gènes MED ont été impliqués dans plusieurs syndromes monogéniques chez l'homme :

MED12	XL	Ohdo, Opitz-Kaveggia, Lujan-Fryns, déficit intellectuel sévère
MED23	AR	déficit intellectuel
MED25	AR	Charcot-Marie-Tooth
MED17	AR	atrophie cérébrale et cérébelleuse avec épilepsie et spasticité
MED13		déficit intellectuel, cataracte, surdité (délétion de gènes contigus)

phénotypes MED13L publiés :

mutation faux-sens	transposition des gros vaisseaux	Muencke <i>et al.</i> 2003
mutation faux-sens	déficit intellectuel non-syndromique	Najmabadi <i>et al.</i> 2011
translocation		
délétions intragéniques	déficit intellectuel syndromique	Adgebola <i>et al.</i> 2015 (revue)
mutations tronquantes		
duplication incluant <i>MED13L</i>	déficit intellectuel syndromique	Asadollahi <i>et al.</i> 2013 Adgebola <i>et al.</i> 2015

actuellement, plus de 25 cas publiés de perte de fonction MED13L :

=> ils ont tous une déficience intellectuelle (modérée à sévère), mais pas beaucoup avec une fente palatine ou un Pierre Robin

autres signes décrits : cardiopathie, épilepsie, anomalies à l'IRM, metatarsus varus

il n'y a pas une dysmorphie évidente mais on retrouve certains traits (cou court, fentes palpébrales étroites, ...)

l'excès de croissance post-natal est décrit uniquement dans un poster (Bader *et al* ESHG 2016)

MED13L LoF (N=17)	
Short stature/ microcephaly	
ID	17 (moderate)
Speech delay	17
Autism	5
Muscular hypotonia	17
Ataxia	5
Dysmorphic features	short, upslated PF strabismus, refraction an bulbous nasal tip dysplastic ears macrostomia protruding midface
CP/ micrognathia	(1 PRS case)
CHD	6
Club foot	
epilepsy	rare
MRI	ventricular diatation, white matter anomalies

l'identification de l'implication de MED13L chez ces 2 patients a permis de les faire passer d'un statut de SPR associé à SPR syndromique

=> le gène *MED13L* a été rajouté sur la Crestine

Echanges :

- **la consultation de génétique doit donc être renouvelée** afin de pouvoir identifier les syndromes
- à Necker, existence d'un listing de SPR associés, et on revient régulièrement sur ces dossiers
- pour l'instant, le **panel Crestine** n'est utilisable que pour les patients de Necker
cependant, il est constituable dans un autre centre (si le séquençage haut débit est présent)
le séquençage d'exome n'est pas possible à Necker pour le diagnostic (mais uniquement en recherche)
- J. Amiel propose qu'on lui **envoie par mail les demandes d'avis sur les cas de SPR associés**, avec un powerpoint décrivant le cas
- est-ce-que ce serait possible d'étudier à Necker les **formes familiales de SPR isolée** ?
=> J. Amiel : il faut collecter les cas et l'ADN des familles, et il sera ensuite possible de faire le séquençage à Necker. Tester d'abord *SOX9*.

Résumé des informations et décisions prises

1 – Définition, Explorations diagnostiques, Cohortes, Thesaurus

Proposition de définitions :

SPR	rétrognathisme + glossoptose + fente palatine postérieure
para-Robin	rétrognathisme + glossoptose + obstruction ventilatoire - fente
SPR isolé	aucune autre anomalie ni clinique en dehors de la séquence, ni cytogénétique (CGH array normale)
SPR associé	≥ 1 malformation, sans diagnostic (après CGH et consultation de génétique)
SPR syndromique	syndrome identifié

cf : « “Retour de Toronto” : second international Robin sequence consensus meeting, mai 2017 » (page 5)

=> diffusion du thesaurus BaMaRa et du manuel de codage SPRATON, discussions avec chacun lors du Tour de France de la Filière, puis validation commune

2 - chaque CCMR élaborera l’algorithme de prise en charge actuelle de l’obstruction ventilatoire de la SPR

3 - Proposition de guide d’investigations :

cf « Diagnostic des séquences de Pierre Robin. Place des examens complémentaires » (page 8)

« Vers un consensus du bilan investiguant une SPR » (page 10)

=> on prépare un arbre décisionnel, on le diffuse et on le validera ensemble

4 – Documents de référence

pour l’ensemble du réseau :

- terminer le **PNDS** exhaustif et son résumé
 - parcours de soins régional
 - **document pour les pédiatres de maternité**
 - **document pour les obstétriciens/échographistes** (algorithme anténatal)
 - film sur la mesure du Jaw Index (C. Breugem)
- => **comment chacun mesure le rétrognathisme ?**

dans chaque CCMR :

- adapter le **document pour les parents**
- adapter le **parcours de soins**

5 – Projets de recherche clinique

- finalisation de l’étude sur l’intérêt du scanner 3D
- extension de l’étude ADOROBIN
- étude DYSROBIN (bicentrique)

A réfléchir :

- **comparaison de plusieurs stratégies de prise en charge de l’obstruction ventilatoire**
- **comparaison de différentes stratégies chirurgicales**

6 – Projets de recherche moléculaire

cf : « Approche en génétique moléculaire des SPR syndromiques. Exemple de MED13L » (page 13)

=> envoyer par mail à J. Amiel les demandes d’avis sur les cas de SPR associés, ce qui pourrait permettre d’identifier de nouveaux cas syndromiques

=> collecter les cas et l’ADN des formes familiales de SPR isolée, et l’étude génétique pourra être faite à Necker