

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) PNDS 2021

## Syndrome Trichorhinophalangien (TRPS)

Centre de Référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs »

Caen - Interrégion Nord-Ouest

Centre de Référence « Maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore »

Caen - Rouen

Filières de Santé Maladies rares

AnDDI-Rares et OSCAR



# Sommaire

Liste des abréviations .....	3
Synthèse à destination du médecin traitant .....	5
Texte du PNDS.....	8
<b>I/ Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>II/ Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins .....</b>	<b>9</b>
<b>III/ Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>11</b>
Objectifs .....	11
Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	11
Circonstances de découverte / suspicion diagnostique .....	11
Confirmation du diagnostic et diagnostics différentiels .....	13
Evaluation de la sévérité / Recherche de comorbidités.....	15
Annonce du diagnostic et information du patient.....	16
Conseil génétique.....	17
<b>IV/ Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>18</b>
Objectifs .....	18
Professionnels impliqués.....	18
Prise en charge thérapeutique.....	19
Recours aux associations de patients .....	27
<b>V/ Suivi.....</b>	<b>28</b>
Objectifs .....	28
Rythme et contenu des consultations .....	28
<b>Annexe 1 : Evaluation de la douleur .....</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 2 – Liste des participants .....</b>	<b>39</b>
<b>Annexe 3 – Centres de référence, de compétence, et associations .....</b>	<b>41</b>
<b>Annexe 4 – Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>

## Liste des abréviations

**ACPA** : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

**AEH** : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé

**AJPP** : Allocation Journalière de Présence Parentale

**AFDE** : Association Française des Dysplasies Ectodermiques

**AMem** : Association de la Maladie des Exostoses Multiples

**APPT** : Association des Personnes de Petite Taille

**CAF** : Caisse d'Allocations Familiales

**CETD** : Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur

**CLIS** : Classe pour l'Inclusion Scolaire

**CMI** : Carte Mobilité Inclusion

**CPDPN** : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal

**DPI** : Diagnostic Pré-Implantatoire

**DPN** : Diagnostic PréNatal

**DS** : Déviation Standard

**EA** : Entreprise Adaptée

**ESAT** : Etablissement et Service d'Aide par le Travail

**EXT1** : *Exostosine Glycosyltransférase 1*

**FAM** : Foyer d'Accueil Médicalisé

**FISH**: Fluorescence In Situ Hybridization

**GHD**: *Growth Hormone Deficiency*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IMPro** : Institut Médico-Professionnel

**MAS** : Maison d'Accueil Spécialisée

**MLPA** : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

**NGS** : Next Generation Sequencing

**PCH** : Prestation de Compensation du Handicap

**RQTH** : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

**RSDAE** : Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi

**SAMSAH** : Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés

**SAVS** : Service d'Accompagnement à la Vie Sociale

**SEGPA** : Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté

**SESSAD** : Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile

**TRPS** : Syndrome TrichoRhinoPhalangien

**ULIS** : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome trichorhinophalangien (TRPS) (MIM 190350, ORPHA 77258 et 502) est une entité clinico-génétique qui se caractérise généralement par l'association des symptômes suivants :

- Anomalies des phanères souvent au premier plan :
  - Cheveux fins, épars, cassants, dépigmentés
  - Anomalies des ongles, qui peuvent être dystrophiques ou hypoplasiques
- Dysplasie osseuse
  - Retard de croissance staturale dès l'enfance, et petite taille à l'âge adulte
  - Anomalies des extrémités : déformation des phalanges, métacarpes et métatarses courts
  - Signes fonctionnels en rapport avec une dysplasie de hanche d'apparition précoce
- Un aspect du visage caractéristique

Le diagnostic est assez facilement évoqué devant une clinique évocatrice, à condition que l'entité soit connue du professionnel de santé. Cependant, ces symptômes sont parfois discrets et peuvent passer inaperçus lors d'une consultation. Le syndrome trichorhinophalangien est sous-diagnostiqué car mal connu et d'expressivité très variable, même au sein d'une même famille.

Ainsi, lors d'une consultation pour retard statural (croissance inférieure à -2 DS), il sera utile d'examiner les phanères (ongles et cheveux), les extrémités et de prescrire un bilan radiographique.

### Les 3 formes cliniques de TRPS :

- Le type I décrit le tableau classique avec une taille cible en général inférieure à -2 DS, des particularités morphologiques qui peuvent rester discrètes et une gêne fonctionnelle variable.
- Le type II (syndrome de Langer-Giedion) associe un tableau de TRPS de type I, des exostoses multiples pouvant apparaître dès les premières années de vie et une atteinte des fonctions supérieures inconstante allant d'un décalage des acquisitions à une déficience intellectuelle légère à modérée.
- Le type III définit une forme sévère avec atteinte squelettique plus prononcée (taille et déformations) et parfois impotence fonctionnelle résultant de multiples détériorations et malformations osseuses. Les patients atteints d'un TRPS de type III ont généralement une intelligence normale et n'ont pas d'exostose.

## Confirmation du diagnostic

Devant l'association de symptômes évocateurs d'un TRPS, le patient pourra être adressé à la consultation de génétique la plus proche de son domicile, pour confirmation du diagnostic, muni si possible de radiographies des extrémités, du rachis et du bassin.

La confirmation du diagnostic de TRPS se fait par analyse génétique. Un seul gène est identifié à ce jour dans les différentes formes de TRPS. Il s'agit du gène *TRPS1* situé sur le bras long du chromosome 8.

- Les variations ponctuelles du gène *TRPS1* sont responsables des TRPS de types I et III. Il existe une corrélation entre le type de variation identifiée et la sévérité des atteintes, ce qui fait du diagnostic moléculaire une aide à l'évaluation du pronostic en cas de diagnostic précoce.
- Les microdélétions emportant le gène *TRPS1* et les gènes avoisinants emportent généralement le gène *EXT1*, responsable de la maladie des exostoses multiples, et d'autres gènes proches pouvant être impliqués dans le neuro-développement. Ce "syndrome de gènes contigus" explique le tableau clinique du TRPS de type II.

## Transmission

Le syndrome TRPS est une maladie génétique qui se transmet sur un mode autosomique dominant. Il atteint aussi bien les hommes que les femmes. Une personne porteuse du syndrome trichorhinophalangien présente un risque de 50% de transmettre sa maladie à sa descendance.

Il arrive fréquemment que la maladie ait été héritée d'un des parents du patient diagnostiqué, sans que le parent atteint n'ait connaissance de son propre statut par rapport à la maladie. Il conviendra toujours, de par une injonction médico-légale, de réaliser une enquête familiale, à la recherche de petites tailles ou de plaintes fonctionnelles en rapport avec une maladie osseuse.

La maladie peut aussi apparaître "*de novo*", c'est-à-dire de façon accidentelle, chez un patient dont les parents ne sont pas atteints de TRPS.

Le TRPS ne donne en général pas lieu à un diagnostic prénatal étant donné la fréquence des patients pauci symptomatiques et la bonne tolérance clinique. Les discussions concernant le diagnostic prénatal peuvent cependant faire l'objet d'une consultation de génétique afin d'entendre les désirs du couple qui seront par la suite exposés en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un Centre de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

## **Suivi et prise en charge**

Lorsque le diagnostic de TRPS est confirmé chez un patient, plusieurs professionnels peuvent être impliqués dans son suivi selon la présentation clinique, de l'âge pédiatrique jusqu'à l'âge adulte.

L'endocrinologue pédiatre pourra être sollicité afin de discuter d'un traitement par hormone de croissance.

Le médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur, le rhumatologue, le médecin de rééducation fonctionnelle et le chirurgien orthopédiste, qu'ils soient pédiatres ou médecins d'adulte, interviendront en cas d'anomalie osseuse avec retentissement fonctionnel (scoliose, dysplasie de hanche, douleurs chroniques, gêne fonctionnelle). Un suivi peut être réalisé au sein d'un Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) ou d'une consultation douleur.

Un suivi dermatologique et une prise en charge esthétique peuvent être proposés.

Un suivi dentaire est recommandé dès la petite enfance et pourra s'accompagner, si le dentiste le juge nécessaire, d'un suivi plus spécifique par un orthodontiste, qui sollicitera au besoin l'avis d'un chirurgien maxillo-facial.

Un accompagnement sur le plan psychologique peut être nécessaire, pour le patient et sa famille, au décours de l'annonce diagnostique dans un premier temps. Ensuite, les conséquences de la maladie (petite taille, douleurs chroniques, pronostic esthétique réservé, absentéisme scolaire résultant de la prise en charge médicale) peuvent générer de la souffrance psychique et un soutien psychologique peut être proposé dans ce cadre.

## **Accompagnement**

Il n'existe pas à ce jour d'association spécifique au TRPS. Les patients atteints peuvent cependant bénéficier d'un accompagnement socio-psychologique au sein d'associations plus globales :

- L'Association Française des Dysplasies Ectodermiques (AFDE)
- L'Association des Personnes de Petite Taille (APPT)
- L'Association Valentin APAC (pour les TRPS de type II)
- L'Association de la Maladie des Exostoses Multiples (AMem) pour les TRPS de type II

Les coordonnées de ces associations de patients sont données en annexe 2 du PNDS.

## Texte du PNDS

### I/ Introduction

Le syndrome trichorhinophalangien (TRPS) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante, définie par une atteinte crânio-faciale, ectodermique et squelettique. Ses atteintes sont caractérisées par des traits morphologiques faciaux particuliers, des cheveux fins et épars, des anomalies des ongles, une brachydactylie des mains et/ou des pieds et une petite taille. Des dysplasies ostéo-articulaires pouvant s'avérer invalidantes et des anomalies dentaires y sont fréquemment associées.

Le TRPS est classé en trois types selon le phénotype clinique :

- Le type I (MIM # 190350), le plus fréquent, regroupe les patients présentant les atteintes décrites précédemment
- Le type II ou syndrome de Langer-Giedion (MIM # 150230) associé au phénotype précédemment décrit une maladie des exostoses multiples et éventuellement une atteinte neurocognitive
- Le type III (MIM # 190351) correspond à une forme plus sévère du type I (brachydactylie, atteinte articulaire et petite taille plus prononcées), sans maladie des exostoses multiples ni déficience intellectuelle

Les phénotypes cliniques des types I et III sont proches et parfois difficiles à différencier. Le type II est plus rare et son pronostic est notamment conditionné par la sévérité des atteintes osseuses (exostoses) et neuro-développementales associées.

Le TRPS est secondaire à des variations pathogènes perte de fonction du gène *TRPS1* localisé au niveau du bras long du chromosome 8 (8q23.3). Le gène *TRPS1* code le facteur de transcription TRPS1 appartenant à la famille des « GATA-binding ». La protéine TRPS1 est exprimée à différents stades de l'embryogenèse dans le cartilage, dans les follicules pileux et le rein. La protéine semble également impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. Les mécanismes physiologiques liés à *TRPS1* ne sont pas encore totalement compris.

Les TRPS de types I et III sont dus à des variations pathogènes et microremaniements intragéniques de *TRPS1*. Le TRPS de type II est un syndrome de gènes contigus 8q23.3-q24.1 lié à des délétions chromosomiques de taille variable entraînant une perte des gènes *TRPS1*, mais aussi de *EXT1*, gène responsable de la maladie des exostoses multiples. Sont aussi parfois emportés par ces délétions des gènes possiblement impliqués dans le neuro-développement.



TRPS1 favorise la différenciation et l'apoptose des cellules ATDC5 chondrogéniques par le biais de la voie MAPK. Comme facteur de transcription, TRPS1 réprime l'expression de *RUNX1* et de *SOX9* pour contrôler la prolifération du cartilage et des follicules épithéliaux.

Le diagnostic de TRPS est clinique. Néanmoins, des analyses génétiques peuvent être réalisées afin de confirmer le diagnostic sur un plan biologique et d'exclure d'éventuels diagnostics différentiels (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) et analyse ciblée du gène *TRPS1*).

Le syndrome trichorhinophalangien peut survenir *de novo* (parents non atteints), ou bien être hérité d'un des parents. La pénétrance est quasiment complète (presque tous les patients porteurs de l'anomalie génétique sont symptomatiques) avec une variabilité d'expressivité au sein d'une même famille.

## II/ Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce PNDS est d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge ainsi que le suivi des patients sur l'ensemble du territoire.

Le PNDS est un outil auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir un diagnostic, conjointement avec le médecin conseil et le patient.

L'élaboration de cette recommandation de bonnes pratiques est sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), en lien avec la filière de santé Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares (AnDDI-Rares), la filière de Santé Maladies rares de l'os du calcium et du cartilage (OSCAR), et avec l'ensemble des autres disciplines concernées (médecine générale, génétique, neurologie, diététique, orthophonie, psychologie...). Les associations de patients ont été associées à ce travail afin de bien prendre en compte leur ressenti et les problèmes auxquels les patients sont confrontés.

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 internet de la filière (<http://anddi-rares.org/>).

Seuls les articles pertinents avec un niveau de preuve suffisant par thématique ont été pris en compte pour la rédaction du premier texte soumis à l'expertise du groupe multidisciplinaire.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, comorbidités, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites à tenir possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète

cependant la structure essentielle de prise en charge d'une personne atteinte TRPS et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Le TRPS est une maladie dont le diagnostic se fait sur des critères cliniques. Elle est en revanche encore méconnue et donc, sous-diagnostiquée. Ce retard ou cette absence de diagnostic peuvent conduire à des suivis ou des prises en charge mal adaptés à la pathologie, et parfois, à la survenue de complications ou à la pratique de gestes chirurgicaux non indispensables.

L'ambition de ce PNDS est d'accompagner les différents professionnels de santé dans l'établissement d'un diagnostic sur des critères cliniques et de leur fournir les éléments fondamentaux concernant le suivi et la prise en charge de ces patients. Il a également pour but de fournir une liste d'interlocuteurs médicaux, paramédicaux, et psychosociaux pouvant intervenir à différentes étapes de l'accompagnement d'un patient atteint de TRPS.

## III/ Diagnostic et évaluation initiale

### Objectifs

Le diagnostic de TRPS peut parfois se faire sur une simple observation clinique, lorsque le professionnel a connaissance de la maladie. La bonne connaissance de la présentation clinique de cette maladie permet d'orienter le patient atteint vers les bons interlocuteurs afin de confirmer le diagnostic sur le plan moléculaire, de lui proposer une information éclairée sur sa croissance staturale et les solutions qui s'offrent à lui, et de prévenir l'apparition d'éventuelles comorbidités.

### Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le médecin généraliste, le médecin scolaire ou le pédiatre
- Les médecins spécialistes, pédiatre ou d'adulte :
  - o Généticien
  - o Rhumatologue
  - o Dermatologue
  - o Endocrinologue
  - o Chirurgien orthopédiste
  - o Spécialiste en médecine physique et de réadaptation
  - o Dentiste
- Le médecin généraliste, le pédiatre ou le médecin scolaire peuvent parfois alerter sur une suspicion diagnostique à la suite d'un examen systématique.
- Le généticien confirme la suspicion diagnostique sur les critères cliniques, établit une enquête familiale et propose la réalisation d'analyses moléculaires chez le cas index et les apparentés concernés.
- Le psychologue peut être sollicité suite à l'annonce diagnostique, ou au cours de celle-ci pour accompagner la famille dans sa familiarisation avec la maladie, et dans l'acceptation du diagnostic et soutenir le patient et sa famille.
- En fonction de la symptomatologie, en particulier douleur et/ou gêne fonctionnelle, le recours à un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute peut être justifié.

### Circonstances de découverte / suspicion diagnostique

Dans l'enfance, les patients atteints de TRPS sont très souvent explorés suite à la mise en évidence d'un retard de croissance staturale d'allure constitutionnelle (croissance régulière avec taille inférieure à -2 DS).

## Dysmorphie et anomalies ectodermiques

Un morphotype particulier, notamment un visage caractéristique permet aux médecins expérimentés de pouvoir reconnaître les patients atteints du TRPS, avec :

- Dysmorphie faciale : un nez bulbeux et large contrastant avec des ailes du nez peu développées, avec parfois une columelle très large ou saillante en deçà des ailes du nez, des sourcils clairsemés mais parfois bien fournis, très souvent plus épars dans leur partie latérale, un philtrum long et une lèvre supérieure fine, des oreilles pouvant être larges et saillantes, un rétrognathisme inconstant.
- Atteinte ectodermique :
  - Cheveux fins et épars avec une implantation capillaire particulièrement haute et dégarnie en région fronto-temporale, souvent de couleur claire (inconstant), avec tendance alopecique précoce peu après la puberté (1/3 hommes atteints)
  - Des ongles en raquette, fins, fragiles et dystrophiques chez environ la moitié des patients, plus fréquemment au niveau des pieds que des mains
  - Des anomalies dentaires : dents surnuméraires (69% des cas), malpositions et malocclusions dentaires, retard d'éruption de la denture temporaire, microdontie
  - Un vieillissement cutané prématuré a été décrit chez quelques patients.

## Anomalies osseuses

Le phénotype osseux comprend :

- Un retard de croissance qui existe dès la naissance dans 25% des cas, mais est le plus souvent post-natal avec une petite taille (<-2DS) chez 1/2 à 2/3 des adultes (taille moyenne chez les femmes : 150 cm, chez les hommes 160 cm). Parfois le retard est sévère (jusqu'à -3/-4 DS dans le type III), variable selon la maladie exostosante dans le type II.
- Un retard d'âge osseux jusqu'à la puberté puis une avance de maturation sont possibles.
- Le périmètre crânien est en général normal.
- Des anomalies morphologiques :
  - Au niveau des extrémités : brachydactylie (brachymétacarpie, brachyphalangie), épiphyses en cônes particulièrement visibles au niveau des phalanges intermédiaires (P2) des mains voire des pieds à partir de 2 ans, clinodactylie.
  - Au niveau des membres inférieurs : malformation des hanches type *coxa plana*, *vara* ou *magna* (plus de 70% des patients atteints) avec risque d'arthrose précoce.
  - Autres : scoliose, malformations sternales type *pectus carinatum* sont possibles. Des cols des condyles mandibulaires très longs ont été décrits.

Une ostéopénie sans augmentation majeure du risque fracturaire et une hypermobilité articulaire légère à modérée ont été décrites dans ce syndrome.

## Confirmation du diagnostic et diagnostics différentiels

### Diagnostic moléculaire

#### Corrélation phénotype-génotype :

Le TRPS est dû à des variants pathogènes perte de fonction hétérozygotes du gène *TRPS1* (8q23.3), composé de 7 exons codants. Les principaux domaines fonctionnels protéiques sont codés par les exons 6 et 7.

Dans les types I et III, de multiples variations pathogènes ont été décrites, réparties sur l'ensemble de la séquence codante, la majorité de type non-sens ou frameshift (haploinsuffisance) ; des variations faux-sens ont plus rarement été rapportées dans les exons 6 et 7, principalement décrites dans des formes cliniques sévères (type III, effet dominant négatif). Des remaniements intragéniques de taille variable, délétions ou duplications d'exon(s), ou emportant l'intégralité du gène (délétions) sont également décrits. La physiopathologie moléculaire n'est cependant pas été démontrée par des études expérimentales, et il est difficile à ce jour de prédire l'évolution phénotypique sur la base du seul génotype.

Le type II est associé à des délétions emportant *TRPS1* et des gènes contigus dont *EXT1* (jusqu'à 20,4 Mb). Les points de cassures chromosomiques sont variables, expliquant la variabilité phénotypique des personnes atteintes de TRPS II. Les délétions de grande taille sont associées à un pronostic péjoratif en raison du nombre de gènes impliqués.

Les variations pathogènes bi-alléliques (variations pathogènes présentes sur les deux chromosomes 8) ne sont pas décrites chez l'Homme., Elles sont létales dans le modèle murin.

#### TRPS type I et III

Le diagnostic de précision peut être réalisé grâce à divers outils de génétique comme, par exemple, le séquençage de l'ensemble de la partie codante et des jonctions introns-exons, la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), ou encore l'ACPA (ou CGH-Array). Ces analyses permettent de rechercher respectivement des variations ponctuelles de *TRPS1*, des remaniements intragéniques et des délétions complètes du gène.

Dans plusieurs laboratoires, le gène *TRPS1* est inclus au sein d'analyses de panel de gènes par séquençage massif en parallèle (laboratoires référencés en annexe). Cette technique permet notamment de détecter des remaniements intragéniques, non mis en évidence par l'ACPA.

Les délétions complètes de *TRPS1* détectables par ACPA sont rares mais cet examen est plus facile d'accès en routine diagnostique et permet d'exclure des anomalies chromosomiques à l'origine de diagnostics différentiels. Selon le contexte clinique (atteinte syndromique avec trouble du neurodéveloppement, phénotype incomplet), cet examen pourra être réalisé avant l'étude ciblée de *TRPS1*.

L'analyse du génome entier est également une technique permettant de faire le diagnostic moléculaire ou chromosomique de syndrome trichorhinophalangien.

### TRPS type II

Le diagnostic génétique repose sur l'ACPA, l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ou la MLPA à la recherche d'une délétion de la région 8q23.3-q24.1.

Si le contexte clinique n'est pas évocateur, l'analyse précisera dans la mesure du possible les gènes inclus dans l'intervalle remanié en sus de *TRPS1*, notamment *EXT1*, pour évaluer le risque d'atteinte exostosante et intellectuelle.

### **Diagnostiques différentiels**

Seul l'examen génétique permet de confirmer un syndrome trichorhinophalangien. Devant une petite taille et une brachydactylie, le syndrome trichorhinophalangien peut être confondu avec d'autres maladies osseuses constitutionnelles et les anomalies de la voie de la parathormone (PTH) (*Inactivating PTH/PTHrP Signalling Disorder* ou iPPSD) impactant le métabolisme phosphocalcique. Classiquement, il n'y a pas de perturbation du bilan biologique (en particulier phosphocalcique) dans le TRPS et la dysmorphie faciale est spécifique.

La présence d'exostoses multiples sans dysmorphie doit faire évoquer une atteinte isolée des gènes *EXT1* (8q24.11) ou *EXT2* (11p11.2). Une maladie exostosante syndromique peut également faire évoquer un syndrome microdélétionnel du bras court du chromosome 11 appelé syndrome de Potocki-Shaffer, identifiable par ACPA (délétion emportant *EXT2*). Il se différencie principalement du TRPS par la présence de foramen pariétaux (défaut d'ossification des os pariétaux), d'une implantation capillaire normale et d'une dysmorphie faciale différente.

D'autres spectres de maladies osseuses peuvent être évoqués devant des manifestations osseuses associées à une atteinte des phanères et des extrémités : dysplasie oculo-dento-digitale (ORPHA 2710,

MIM 164200), syndrome oro-facio-digitaux (ORPHA 2750 à 2756, MIM 252100, 258850, 258860, 174300, 277170, 311200, 300484, 258865, 165590), Cartilage Hair Hypoplasia (ORPHA 1838, MIM 250250, 250460), syndrome d'Ellis Van Creveld (ORPHA 289, MIM 255500), syndrome de Sensenbrenner (ORPHA 1515, MIM 218330, 613610, 614378, 614099).

## **Evaluation de la sévérité / Recherche de comorbidités**

### **Neurodéveloppement**

La prévalence de la déficience intellectuelle chez les patients porteurs de TRPS type I est comparable à celle de la population générale. Un retard de langage nécessitant une prise en charge en orthophonie est décrit chez 20% des patients.

Une déficience intellectuelle est plus fréquente chez les patients porteurs de TRPS type II (atteinte légère à modérée chez 2/3 des patients) et III.

Un retard moteur peut être décrit, potentiellement secondaire à la dysplasie des hanches.

#### Atteinte neurologique spécifique du TRPS type II :

Des malformations cérébrales ont été décrites uniquement chez un patient (polymicrogyrie, retard de myélinisation, corps calleux court et ventricule dilaté), justifiant la réalisation d'une IRM cérébrale au diagnostic. Une épilepsie est plus fréquemment décrite chez ces patients (environ 30%).

### **Bilan des comorbidités**

Des anomalies rénales (hydronéphrose, hypotrophie rénale, reflux vésico-urétéral) et cardiaques (aspécifiques) étant décrites chez environ 9% et 15% des patients présentant un TRPS de type I respectivement, un bilan semble justifié au diagnostic.

Un déficit partiel en hormone de croissance a été décrit chez plusieurs patients.

Des troubles visuels sont rapportés chez les patients atteints de TRPS type I (4 %) et II (30%), myopie le plus fréquemment, hypermétropie, astigmatisme, atrophie optique ou strabisme plus rarement.

Des problèmes respiratoires sont décrits chez 12% des patients TRPS type I (type asthme du nourrisson le plus fréquemment); des infections respiratoires récurrentes sont décrites chez quelques patients porteur de TRPS de type II.

Des reflux gastro-œsophagien sont décrits, surtout chez les patients TRPS II.

Une cryptorchidie est rapportée chez 20% des patients.

Chez l'adulte, une ostéopénie précoce (début vers 30 ans), des raideurs et des douleurs articulaires, une arthrose précoce sont fréquentes.

Des lésions vasculaires cérébrales avec atrophie et atteinte de la substance blanche ont été décrites.

### **Oncogenèse**

Selon certaines études, l'évaluation de l'expression tumorale du gène *TRPS1* pourrait constituer un marqueur pronostique intéressant dans certaines tumeurs. Cependant, le rôle de la protéine TRPS1 dans la cancérogénèse n'est pas encore complètement établi à ce jour. Le gène semble majoritairement se comporter comme un suppresseur de tumeur en inhibant notamment la transition épithélio-mésenchymateuse et l'invasion tumorale par activation du facteur de transcription FOXA1, mais il a aussi été décrit pour agir comme un oncogène dans certaines tumeurs en favorisant notamment la tolérance immunitaire. Quoi qu'il en soit, ces études décrivent des modifications d'expression du gène *TRPS1* acquises au niveau tumoral et ne concernent pas les patients atteints de TRPS lié à des altérations constitutionnelles de ce gène.

Aucun sur-risque de cancer n'ayant été démontré à ce jour chez les patients TRPS par rapport à la population générale, la surveillance recommandée pour le dépistage des cancers est identique à celle de la population générale.

Chez les patients TRPS type II présentant des exostoses, il est important de réaliser un suivi par un orthopédiste spécialisé ou un rhumatologue principalement pour prévenir les complications fonctionnelles éventuelles. Par ailleurs, les exostoses peuvent dans de rares cas évoluer en sarcome (2 à 5 %) principalement chez les adultes. Les signes devant alerter sont une croissance rapide et/ou douloureuse d'une exostose située surtout au niveau du fémur, du bassin et de l'épaule. Une radiographie et une consultation en urgence avec un chirurgien orthopédiste doit alors être réalisée et l'exérèse envisagée en cas de signes évoquant une dégénérescence sarcomateuse. De manière générale, il est nécessaire de consulter un spécialiste devant toute croissance d'une exostose après l'âge de la puberté pour s'assurer de l'absence d'évolution maligne.

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

L'annonce du diagnostic d'un TRPS doit suivre les mêmes principes et être réalisée dans les mêmes conditions que toute annonce d'une maladie rare. La Filière AnDDI-Rares propose un protocole détaillé afin d'accompagner le médecin face à un patient nouvellement diagnostiqué (<http://anddi-rares.org/assets/files/protocole-annonce.pdf>).



Le diagnostic est en général annoncé par le médecin ayant prescrit l'analyse génétique. Elle doit être faite par un médecin expérimenté et renseigné sur la maladie. L'annonce doit se faire au calme, dans un bureau clos, sans risque d'interruption. Le médecin doit être à l'écoute et disposer d'un temps raisonnable pour informer et répondre aux questions du patient. L'annonce ne doit pas être faite dans l'urgence, les soirs ou veilles de week-end sont à éviter. De même, le médecin doit évaluer la pertinence et le bénéfice de son annonce dans certaines situations, telles qu'une grossesse, un drame familial récent, ou un conflit familial en cours. L'annonce peut si besoin être reportée, et n'a aucun caractère urgent. La présence d'un psychologue pour une consultation en binôme est à privilégier.

Lors d'une annonce de TRPS chez un enfant, la présence des deux parents est souhaitable. La présence de l'enfant est préférable également, lorsqu'elle est possible.

La consultation d'annonce doit être conclue par la mise en place d'un suivi adapté. Elle doit donner lieu à une prescription d'examens complémentaires (détaillés en annexe) qui constitueront un premier bilan, et à une proposition de suivis spécialisés adaptés à la présentation clinique. Le patient doit être adressé aux intervenants par le médecin ayant réalisé le diagnostic, et se voir remettre les coordonnées du Centre de Référence ou Centre de Compétence Maladies Rares le plus proche de son domicile.

## **Conseil génétique**

Le TRPS est une maladie à transmission autosomique dominante : une personne atteinte à 50% de risque de la transmettre à sa descendance. Des cas de récurrence dans une fratrie avec parents sains ont été décrits correspondant à une mosaïque germinale chez l'un des parents.

Du fait d'une pénétrance complète mais d'une expressivité variable (y compris intrafamiliale), une enquête familiale étendue est recommandée après identification d'une personne malade, car la maladie est souvent sous-diagnostiquée et potentiellement souvent héritée d'un parent (type I).

La décision de la réalisation d'un diagnostic prénatal repose sur une discussion entre le couple, les praticiens qui prennent en charge la personne malade et le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Le type d'atteinte (type II ou III notamment) et le contexte familial constituent des éléments d'intérêt susceptibles de nourrir cette discussion.

Le DPI et le don de gamètes peuvent être dans certains cas une alternative au DPN pour les couples qui souhaitent ne pas transmettre la pathologie mais n'envisagent pas une interruption médicale de grossesse en cas d'attente fœtale.

## IV/ Prise en charge thérapeutique

### Objectifs

Les objectifs de la prise en charge mise en place autour d'un patient atteint de TRPS sont :

- Eviter l'apparition de douleurs ou de gêne fonctionnelle
- Limiter les atteintes fonctionnelles lorsqu'elles sont présentes
- Limiter les conséquences socioprofessionnelles de la maladie
- Limiter l'impact psychologique de la maladie

### Professionnels impliqués

- Le médecin généraliste et le pédiatre sont au premier plan de la prise en charge : ils orientent le patient vers les intervenants adaptés.
- Le généticien peut venir en soutien du suivi classique pour affiner et coordonner la prise en charge par les différents professionnels impliqués, et évaluer la nécessité de nouvelles explorations complémentaires
- L'endocrinologue pédiatre est impliqué dans l'analyse de la croissance staturale de l'enfant et dans l'évaluation de l'indication ou non d'un traitement par hormone de croissance.
- Le rhumatologue adulte ou pédiatre intervient essentiellement en cas de douleurs chroniques et de gêne fonctionnelle. Il peut également poser lui-même le diagnostic.
- Le chirurgien orthopédiste pédiatrique ou adulte, ou le médecin de MPR, sont sollicités pour une première évaluation suite à la pose du diagnostic et peut être amené à suivre le patient au long cours selon les atteintes et leurs retentissements fonctionnels, en particulier dans le type II (suivi de la maladie exostosante par un orthopédiste pédiatre jusqu'à la fin de la croissance). Il peut également poser lui-même le diagnostic.
- Le médecin scolaire s'assure de la bonne intégration de l'enfant malgré sa prise en charge médicale et ses comorbidités. Il peut parfois alerter sur une suspicion diagnostique à la suite d'un examen systématique. Il intervient en cas de difficultés d'apprentissages (TRPS de type II) pour coordonner la mise en place d'un accompagnement scolaire spécifique ou d'une adaptation de la scolarisation.
- Le dermatologue peut être sollicité en cas de manifestations cutanées, capillaires ou de dysplasie unguéale invalidante.
- Le chirurgien maxillo-facial, le dentiste et l'orthodontiste occupent une place importante dans la gestion du pronostic esthétique et fonctionnel, lorsqu'une intervention est justifiée.

- Le chirurgien plasticien peut être amené à intervenir à la demande du patient adulte. Son intervention est rarement nécessaire dans l'enfance.
- Le neurologue adulte ou pédiatre pourrait être sollicité en cas d'exostoses multiples responsables de conflits vasculonerveux, d'épilepsie ou de déficience intellectuelle associées (TRPS de type II).
- Le psychologue intervient à deux niveaux : en amont, au moment, ou suite à l'annonce diagnostique, il peut être sollicité pour accompagner le patient et sa famille dans la familiarisation avec la maladie. Au cours de la croissance de l'enfant, il participe à l'évaluation et à la prise en charge de la souffrance psychique liée au vécu et aux manifestations (esthétique, fonctionnelle) de la maladie.
- Le kinésithérapeute peut accompagner le patient dans la gestion de ses douleurs et gênes fonctionnelles. L'ergothérapeute et le psychomotricien interviennent auprès du patient pour mettre en place des mesures compensatrices.

## Prise en charge thérapeutique

### Prise en charge par type d'atteinte

#### Dentaire

Plusieurs manifestations dentaires sont rapportées chez les patients TRPS. Dans certains cas, un retard d'éruption des dents temporaires a été rapporté.

La présence de dents surnuméraires est décrite chez 69% des patients TRPS I, ce qui en fait une anomalie dentaire fréquente. Des cas de microdontie ont également été décrits. Pour toutes ces raisons, un suivi dentaire annuel est à instaurer dès la petite enfance et sera complété si le dentiste le juge nécessaire par un suivi orthodontique. Parmi les anomalies maxillo-faciales, quelques cas de micro-rétrognathismes ou de prognathismes (plus rare) avec malocclusion dentaire ont été décrits, justifiant pleinement le suivi de l'enfant par un orthodontiste voire par un chirurgien maxillo-facial. Deux cas de patients nécessitant une prise en charge chirurgicale ont ainsi été rapportés.

#### Capillaire

Il existe une anomalie d'implantation capillaire et une alopécie chez les patients TRPS. Une étude récente a fait état d'essai de plusieurs traitements médicamenteux (Minoxidil et finastéride) chez un jeune patient atteint du syndrome, sans efficacité. Par la suite, le patient a bénéficié d'une réimplantation capillaire avec de bons résultats. Ce traitement semble donc être le seul à proposer en cas de perte de cheveux précoce. Du point de vue esthétique, le port de perruque peut également être discuté.

### Endocrinologie

Un déficit de production de l'hormone de croissance (GHD) est possible dans le TRPS. Il doit être évoqué chez les patients dont la vitesse de croissance présente un ralentissement, avec perte de 1 DS au-delà de l'âge de 2 ans. La taille cible parentale est difficilement interprétable dans ce contexte d'atteinte osseuse et n'est souvent pas utile. En cas de GHD confirmé, un traitement par hormone de croissance recombinante (rhGH) peut être proposé dans le cadre de l'AMM. Il est efficace et permet la réaccélération de la vitesse de croissance. Le suivi est classique et les posologies adaptées à la réponse clinique et au taux d'IGF-1. Compte tenu de l'atteinte osseuse, le pic de croissance pubertaire des patients peut être réduit (*a fortiori* chez les garçons). Le traitement par rhGH est donc d'autant plus efficace qu'il est débuté bien avant la période pubertaire (idéalement avant 8-10 ans).

L'âge osseux est typiquement retardé jusqu'à la puberté, puis ensuite, en avance sur l'âge civil.

Une ostéopénie a également été décrite pour certains patients, en particulier dans le TRPS II (25% dans certaines séries). Une évaluation des apports calciques, en vitamine D et éventuellement de la masse osseuse peut être proposée en cas de signes d'appel (cliniques ou radiographiques). Pour les patients pédiatriques, le PNDS « Fragilités osseuses secondaires de l'enfant » peut guider le praticien dans les explorations à proposer. La supplémentation en vitamine D doit être proposée selon les recommandations en cours. En cas de fragilité osseuse symptomatique, un traitement par bisphosphonates peut être proposé, mais devra être discuté en équipe.

En l'absence de GHD, un traitement par rhGH peut être envisagé hors AMM. L'efficacité est modérée (peu de données disponibles). Les critères d'efficacité du traitement (accélération significative de la vitesse de croissance à 1 an et à 2 ans de traitement) doivent être exposés au patient et à sa famille lors du démarrage, et le traitement doit être arrêté si ces critères ne sont pas remplis. La prescription de rhGH hors AMM est du ressort d'un Endocrinologue pédiatre ayant l'expérience des maladies rares (osseuses ou autres).

Il n'y a pas d'autre particularité endocrinologique dans le TRPS. La cryptorchidie doit idéalement être prise en charge chirurgicalement entre 6 et 12 mois.

### Orthopédie/rhumatologie

L'étude bibliographique ne révèle pas de retard ou d'anomalie de consolidation en période post-opératoire après une intervention orthopédique ou maxillo-faciale.

Les manifestations squelettiques concernent principalement les extrémités, associant une brachydactylie, une clinodactylie et des extrémités courtes. Les radiographies objectivent des anomalies des phalanges médianes des mains et pieds, en particulier des métaphyses, qui sont

irrégulières, élargies et plus courtes, avec des épiphyses en cône. Ces anomalies peuvent ne pas être visibles avant l'âge de 2 ans. Les premières manifestations de ces épiphyses en cône peuvent être une légère convexité métaphysaire. Les phalanges distales et proximales, ainsi que les métacarpes et métatarses peuvent également être atteints.

Les anomalies de la hanche (*coxa plana*, *coxa magna*, *coxa vara* en particulier, et dysplasie de hanche) sont fréquentes (70% des patients). Elles peuvent être uni- ou bilatérales. Chez l'enfant, l'aplatissement de la tête fémorale peut mimer une nécrose aseptique ou ostéochondrite de l'épiphyse fémorale supérieure (maladie de Legg-Calvé-Perthes). L'évolution se fera cependant sans plage d'ostéocondensation, que l'on voit typiquement dans l'ostéochondrite primitive de hanche. L'apparition de douleurs de hanches ou d'une restriction de mobilité articulaire doit faire consulter et réaliser des radiographies de bassin (face et Lauenstein). Il en sera de même pour les autres articulations.

Les patients peuvent développer, en fin d'adolescence ou à l'âge adulte, des lésions pseudo-arthrosiques, potentiellement de toutes les articulations, mais surtout des doigts et des hanches. Le rachis cervical, les genoux et chevilles peuvent également être plus particulièrement atteints. Il en résulte des douleurs chroniques et une restriction de mobilité, qui peuvent à tort, évoquer une pathologie inflammatoire rhumatismale. La kinésithérapie et l'exercice physique peuvent améliorer la mobilité articulaire et diminuer les douleurs. L'activité physique doit cependant être adaptée à la condition physique du patient, à ses restrictions de mobilité et à ses douleurs. Il est recommandé d'éviter les sports de contact ou à risque de fort impact sur les articulations.

Il ne paraît pas pertinent d'intervenir chirurgicalement sur les malformations des extrémités, sauf gêne importante ou impotence fonctionnelle potentiellement améliorable.

Un remplacement prothétique devra être envisagé en cas de dysplasie de hanche sévère. Elle est parfois nécessaire chez des adultes jeunes (vers l'âge de 30 ans). Au total, 11% des patients nécessiteront une chirurgie de hanche (données bibliographiques, toutes chirurgies de hanche confondues).

Un *pectus carinatum*, une scoliose ou un élargissement scapulaire (scapula « ailée ») peuvent être observés. Le *pectus carinatum* n'entraîne aucune anomalie fonctionnelle, mais certains patients peuvent être gênés d'un point de vue esthétique par cette déformation. Un traitement par corset peut être proposé pour remodeler le thorax. Il devra être poursuivi, quand il est mis en place, jusqu'à la fin de la croissance. La scoliose devra être dépistée à chaque consultation (tous les 6 à 12 mois en fonction de l'âge) et faire l'objet d'un suivi par un orthopédiste pédiatre habitué à la prise en charge de ce type

de déformation du rachis. Un traitement par corset, voire une chirurgie, seront proposés en fonction de la sévérité de la scoliose.

Certains patients peuvent avoir une hypermobilité articulaire, un excès de peau ou des syndactylies, en particulier dans le type II.

Les exostoses, dans le type II, sont typiquement observées autour des coudes, genoux et scapula, mais peuvent survenir sur toutes les pièces squelettiques, y compris sur les métacarpes. L'histoire naturelle est la même que celle de la maladie exostosante. Les exostoses sont métaphysaires, et peuvent être sessiles ou pédiculées. Elles peuvent entraîner des déviations d'axe des membres et des compressions vasculonerveuses, qui devront être surveillées régulièrement (une fois par an).

Une évaluation radiologique des exostoses devra être réalisée si les exostoses sont symptomatiques ou deviennent douloureuses. L'ablation chirurgicale est envisagée si elles entraînent une gêne fonctionnelle, une déviation d'axe d'un membre, ou une compression vasculo-nerveuse.

Les exostoses ne progressent normalement plus après la puberté : toute augmentation de taille ou l'apparition de douleurs doivent faire consulter afin d'éliminer une transformation maligne. Il est recommandé de réaliser en début de 2<sup>e</sup> décennie une IRM médullaire afin de s'assurer de l'absence d'exostose intra-canaulaire et en fin de croissance, une cartographie des exostoses, avec si possible une radiographie EOS (technique permettant la capture du squelette entier de face et de profil avec un faible taux d'irradiation, et ouvrant la possibilité d'une reconstruction en 3D).

Un bilan en **médecine physique et réadaptation, psychomotricité et ergothérapie** pourront guider les adaptations à proposer aux patients, que ce soit dans la vie quotidienne ou pour la pratique d'une activité physique adaptée. Des aides techniques pourront également être proposées, à adapter à chaque patient.

La présence de douleur devra être recherchée à chaque consultation : une évaluation en fonction de l'âge et de la compréhension du patient (cf annexe) sera réalisée. Le traitement antalgique prescrit sera adapté à chaque patient. Les antalgiques non morphiniques, et en particulier les anti-inflammatoires non-stéroïdiens seront à privilégier. Une évaluation par un **algologue**, en consultation ou **centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD)** sera envisagée en cas de chronicisation des douleurs malgré des antalgiques usuels.

### Accompagnement psychologique

L'accompagnement par un psychologue est important à proposer aussi bien au patient qu'à la famille.

Dans le cadre du syndrome TRPS I, le patient peut avoir besoin d'aide afin de s'accepter tel qu'il est en raison notamment des anomalies osseuses, parfois de la petite taille et surtout en raison de l'alopecie précoce ou des anomalies dentaires ou maxillo-faciales à l'origine d'un préjudice esthétique qui peut être mal vécu.

Dans le cadre du syndrome TRPS II, le suivi doit être plus rapproché et il faut qu'il soit demandé un suivi plus spécialisé par un(e) neuropsychologue. En outre, un suivi global en psychomotricité et orthophonie peut être recommandé en fonction des symptômes présentés par le patient.

### Prise en charge médico-sociale

L'aide d'une assistante sociale issue notamment du secteur médico-social, est fondamentale pour constituer son dossier, le remplir et faire reconnaître ses droits, ainsi que les équipes « relais handicap rares ». Si besoin, la MDPH ou les associations de malades sont là pour aider à constituer le dossier.

### **Aides financières et prestations sociales – MDPH – CAF**

Toute constitution de dossier pour demande d'aide financière doit être anticipée en raison du temps nécessaire pour regrouper l'ensemble des éléments. Il faudra notamment bien penser à inclure les soins dentaires et l'orthodontie dans l'ALD.

Pour éviter toute rupture de droits, les demandes sont à renouveler 6 mois avant le terme de l'aide en cours, ou en cas d'aggravation ou de changement de situation de rééducation. En cas de refus, un recours gracieux ou contentieux, ou bien une conciliation sont possibles.

Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande.

Avant 20 ans

---

Les parents peuvent demander :

- **l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)** et ses compléments et/ou la **Prestation de Compensation du Handicap (PCH)** auprès de la Maison Départementale des Personnes handicapée (MDPH) ;
- et/ou **l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP)** auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).
- **L'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base**, mais pas avec le complément d'AEEH.

Il est également possible d'obtenir auprès de la MDPH une **carte mobilité inclusion** dont il existe 3 types :

- **Priorité**
- **Stationnement**
- **Invalidité** à partir de 80%, différentes autres mentions étant possibles « besoin d'accompagnement » et « besoin d'accompagnement cécité ».

La famille doit choisir entre l'**AEEH et la PCH** ; quel que soit ce choix, elle peut demander :

- l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule,
- et le surcoût lié au transport

qui sont cumulables avec l'AEEH.

La MDPH est également destinataire des demandes **d'orientation** et **d'adaptation scolaire** et des demandes d'orientation vers les **structures médico-sociales**.

À partir de 18 ans

---

Il est nécessaire de discuter avec la famille de la nécessité de mettre en place ou non une mesure de protection des majeurs vulnérables (**curatelle, tutelle** ou **habilitation familiale**).

Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs). Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.

À partir de 19 ans (9 à 12 mois avant le passage à l'âge adulte qui est fixé à 20 ans pour la MDPH)

---

Les parents, le tuteur ou le curateur peuvent demander à la MDPH :

- **L'allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI.**

Il existe certaines prestations proposées par les services soutenant l'autonomie :

- **service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ;**
- **service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS).**

La MDPH évaluera une orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : **établissement et service d'aide par le travail (ESAT).**

En cas d'incapacité au travail, le patient peut être orienté vers un **foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS).**

<b>Taux d'incapacité :</b>
----------------------------

La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) a édité un livret à l'attention des MDPH sur « les anomalies chromosomiques : document d'appui pour la détermination du taux d'incapacité pour



les personnes présentant une anomalie chromosomique » qui peut être élargi plus généralement aux maladies monogéniques responsables d'une association de symptômes multiples.

## Scolarité et travail

Avant 18 ans :

Que ce soit en milieu ordinaire (avec AVS/AESH –ULIS (Pro), SEGPA) ou spécialisé (IME-IMPro), l'ensemble des démarches est réalisé par les parents.

Pour s'assurer de la bonne orientation, il est utile de s'appuyer :

- Sur des **bilans** (type centre de référence des troubles d'apprentissage et du langage, orthophoniste, ergothérapeute, neuropsychologue, ophtalmologue, orthoptiste, ORL) ;
- Sur les **rééducations** faites ou à faire, et prendre le temps que celles-ci aient le temps de produire leurs effets bénéfiques chez la personne porteuse de handicap.

Après 18 ans

Que ce soit pour un travail en milieu ordinaire avec l'aide de Cap emploi ou du Dispositif Emploi Accompagné ou en milieu adapté (Établissement et Structures d'Aides par le travail (ESAT), Entreprises Adaptées (EA), couplé au foyer de vie), il est recommandé de :

- Visiter ces structures
- Faire les demandes d'orientation à la MDPH et la demande de **reconnaissance de qualité de travailleur handicapé RQTH** 6 à 12 mois à l'avance.

Si la personne porteuse de handicap ne peut pas accéder à un emploi à temps plein, du fait de son handicap, l'**AAH** est à demander ; selon la situation :

- soit au titre de l'article 821-1 si le taux d'invalidité atteint 80%,
- soit article 821-2 si le taux se situe entre 50-80 % avec **Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi (RSDAE)**.

## Lieu de vie

Avant 20 ans

Dans la majorité des cas, il se fera au domicile des parents.

Il est rare, sauf troubles du comportement sévères, d'avoir recours à des structures d'accueil temporaire ou des hospitalisations de plusieurs semaines.

Elle peut avoir lieu en éducation spécialisée quand l'adolescent est en internat, car la distance domicile-établissement est trop importante.

Après 20 ans

L'adulte sera au domicile par choix ou en attente d'une place en structure (dossier MDPH en attente d'acceptation, liste d'attente).

Selon chaque contexte, il est nécessaire de demander les aides adaptées répondant aux besoins de la personne porteuse de handicap et de l'aidant familial au travers de la **PCH**.

En dehors des orientations « classiques » (foyer de vie, FAM, MAS), d'autres types d'hébergements émergent : maison partagée, appartement thérapeutique, logement inclusif.

Il est donc conseillé de demander son orientation dès 19 ans et de visiter les structures d'accueil à disposition (temporaires, internat, foyer de vie, répit).

En cas de situation de rupture de parcours (par exemple personne à domicile faute de prise en charge), la famille peut solliciter le **dispositif d'orientation permanent** de la MDPH (rapport Piveteau).

## La responsabilité de la personne handicapée

Avant 18 ans

**Elle relève des parents.**

Selon les conséquences du handicap, il est nécessaire de **souscrire une assurance responsabilité civile adaptée**.

Après 18 ans

**La personne handicapée est considérée comme responsable de ses actes.** Or, pour la protéger des abus, pouvoir faire les dossiers administratifs, gérer ses biens, pouvoir assurer son suivi médical en structure, etc... et faire annuler en justice certains actes, il est nécessaire de le mettre sous tutelle ou curatelle renforcée ou curatelle simple avec des amendements spécifiques selon chaque cas.

En attendant, une **sauvegarde de justice** peut être demandée.

D'autres mesures existent :

- **l'habilitation familiale**
- **le mandat de protection future pour l'aidant familial** ou curateur / tuteur qui serait un parent proche (parent, fratrie).

**EN SAVOIR PLUS** - Les cahiers d'Orphanet – Vivre avec une maladie rare en France – Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches - décembre 2020 – mise à jour annuelle.

## **Recours aux associations de patients**

Au moment où paraît ce PNDS, il n'existe pas d'association spécifique au TRPS en France. Des associations spécifiques existent dans de nombreux pays notamment en Angleterre et aux USA. Celles-ci sont facilement accessibles sur les sites internet et les réseaux sociaux, mais en langue anglaise pour le moment.

Le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé par le médecin. Le choix d'y avoir recours reste au patient ou à la famille. Les associations contribuent à une meilleure prise en charge en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Elles favorisent les échanges entre les familles touchées par une même maladie. Elles leur apportent soutien et réconfort, les informent par la communication d'informations sur la pathologie, sur l'accès au réseau de soins et aux services sociaux, les accompagnent pour éviter l'isolement.

Les malades et leurs familles peuvent se rapprocher de plusieurs associations qui partagent des problématiques communes :

**VALENTIN APAC (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques)**

**APPT (Association des Personnes de Petites Tailles)**

**AMem (Association de la Maladie des Exostoses Multiples)**

**AFDE (Association Française des Dysplasies Ectodermiques)**

**Maladies Rares Info Services – service d'information en santé.**

## V/ Suivi

### Objectifs

Le suivi vise à dépister précocement les atteintes qui peuvent faire l'objet d'une prise en charge médicale active.

### Rythme et contenu des consultations

#### CALENDRIER DE SUIVI DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

	0 – 2 ans	2 – 8 ans	6 – 15 ans	15 – 25 ans	Après 25 ans	
Pédiatre ou médecin généraliste	<b>Tous les 3 mois</b> Surveillance statur pondérale	<b>Tous les 6 mois</b> Surveillance statur pondérale	<b>Tous les 6 mois</b> Surveillance statur pondérale Puberté : âge et déroulement	<b>Tous les 2 ans</b> Surveillance statur pondérale	<b>Tous les 5 ans</b> Surveillance statur pondérale	
	Surveiller la statique rachidienne <b>tous les 6 à 12 mois</b> jusqu'à la fin de la croissance					
Généticien	<b>Tous les ans</b>	<b>Tous les ans</b>	<b>Tous les ans</b>	<b>Tous les 2 ans</b>	<b>Tous les 5 ans</b>	
CETD	Selon le besoin					
Suivi dentaire	<b>Tous les ans</b> dès l'apparition des dents temporaires. À compléter par suivi orthodontique si le dentiste le juge nécessaire voire par un chirurgien maxillo-facial en cas d'anomalies cranio faciales sévères (micro-rétrognathismes ou de prognathismes) impactant l'aspect esthétique et fonctionnel du patient.					
Endocrinologue	Si courbe statur pondérale en dessous de -2.5 DS ou si ralentissement avec perte d'au moins 1 DS	Consultation systématique à 6 ans pour évaluation de l'indication d'un traitement par hormone de croissance Contrôle à 12 ans si aucun traitement mis en place à 6 ans <b>Si mise en place d'un traitement :</b> Consultation de suivi <b>tous les 6 mois</b>			Selon l'existence de besoins spécifiques	
Orthopédiste pédiatre	<b>En cas d'exostoses :</b> Surveillance annuelle <b>En cas de scoliose :</b> Surveillance tous les 6 mois  Jusqu'à la fin de la croissance					
Autres spécialistes	Selon le besoin					

## Annexe 1 : Evaluation de la douleur

Une évaluation de la douleur permet :

- D'objectiver un phénomène subjectif pour lequel il n'existe pas de marqueurs spécifiques,
- D'établir l'existence ou non d'une douleur, d'en apprécier l'intensité, la localisation et le type,
- D'évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique et de l'adapter au besoin.

Evaluer la douleur fait partie intégrante de l'évaluation clinique d'un patient. Tout soignant (médecin et paramédicaux, mais aussi le personnel éducatif dans les structures d'accueil des personnes en situation de handicap) peut évaluer la douleur. Il n'existe pas d'échelles spécifiques pour les patients ayant un syndrome tricho-rhino-phalangien. La douleur doit être évaluée par une échelle validée, adaptée à l'âge et aux capacités cognitives du patient, ainsi qu'au contexte. L'auto-évaluation (évaluation par le patient lui-même) est privilégiée lorsqu'elle est possible. L'hétéro-évaluation (évaluation par un ou plusieurs observateurs) est réalisée si le patient est dans l'incapacité de s'évaluer (jeune enfant < 4 ans, patient polyhandicapé ou non communicant). L'échelle utilisée lors de la première cotation est l'échelle de référence pour les évaluations suivantes, sauf si ce moyen ne paraît pas adapté. Il est d'autant plus important, chez un patient TRPS qui peut être amené à avoir des douleurs chroniques, d'être attentif à l'évaluation de cette douleur, que ce soit en consultation ou en post-opératoire, afin d'adapter la stratégie thérapeutique et d'orienter le patient, en cas de difficultés de prise en charge, vers une structure douleur chronique, dont la liste est disponible sur le site du ministère de la santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/les-structures-specialisees-douleur-chronique-sdc>).

### 1. Echelles d'auto-évaluation :

C'est l'âge du patient et son développement cognitif qui guident le choix, mais aussi ses préférences. Il faut employer un outil qu'il comprend. Entre 4 et 6 ans (parfois également chez l'enfant plus grand ou l'adulte atteint de déficience intellectuelle), on utilise conjointement 2 outils d'auto-évaluation pour tester les capacités d'évaluation.

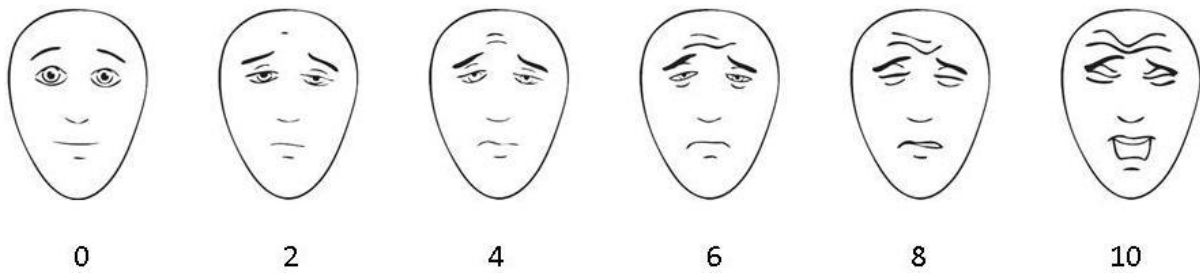
- **A partir de 4 ans**, on peut utiliser :

- Echelle des 6 visages : FPS-R (Faces Pain Scale - Revised). Cette échelle peut également être utilisée par certains patients dyscommunicants (enfants, adolescents ou adultes) ou en cas de troubles du spectre autistique. Le seuil thérapeutique est de 4/10.

Consigne donnée : « Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui

de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. »

Les scores sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8, 10. 0 correspond donc à « pas mal du tout » et 10 correspond à « très très mal ». Exprimez clairement les limites extrêmes : « pas mal du tout » et « très très mal ». N'utilisez pas les mots « triste » ou « heureux ». Précisez bien qu'il s'agit de la sensation intérieure, pas de l'aspect affiché de leur visage.

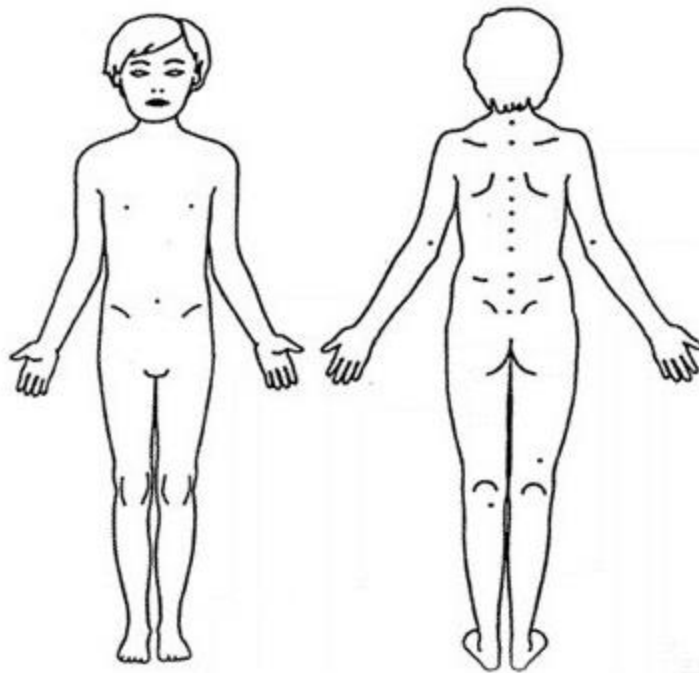


©2001, [International Association for the Study of Pain](#)

Sources: Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.

Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990; 41 : 139-50.

- Echelle Verbale Simple (EVS): un peu, moyen, beaucoup, très mal (peu précis, mais permet souvent une évaluation par le patient lui-même)
- L'échelle des jetons (poker ships) est utilisable à partir de 4 ans, mais peu utilisée en France.
- Schéma du bonhomme : L'enfant (ou l'adulte) colorie les zones qui lui font mal. Si le patient en est capable, il pourra choisir d'abord une couleur différente pour 4 niveaux de douleur (un peu, moyen, beaucoup, très mal). Il est préférable d'encadrer les plus jeunes quand ils dessinent pour qu'ils ne colorient que les zones douloureuses. Ce dessin permet parfois de révéler des localisations qui étaient passées inaperçues.



Ça fait mal : Choisir la couleur correspondant à l'intensité de la douleur puis colorier la zone du corps concernée

un peu  moyen  beaucoup  très mal

**- A partir de 6 ans (niveau CP) : Echelle Visuelle Analogique (EVA).**

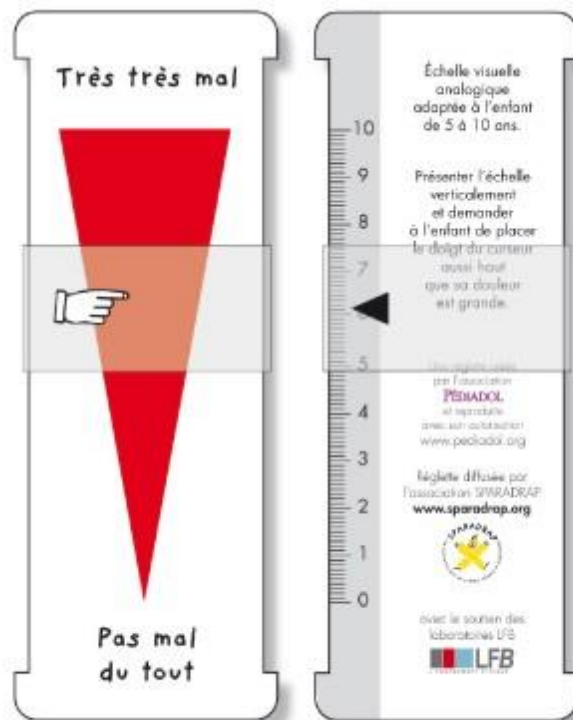
Elle est proposée verticalement. Il faut définir les extrémités basses (pas de douleur ou pas mal du tout) et hautes (douleur très forte ou très très mal) pour que l'enfant comprenne comment sit uer sa douleur sur l'échelle.

Il n'existe pas de consensus sur la manière d'expliquer l'EVA à l'enfant. Il faut s'adapter à chaque enfant sans faire référence au passé, ni à l'imagination. L'une des manières de présenter cette échelle peut être : « Place le doigt aussi haut que ta douleur est grande »

Avant de mesurer l'intensité de la douleur, on vérifie que l'enfant a bien compris le principe. Certains ont tendance à placer leur douleur aux extrémités (0 ou 10) de l'EVA. Dans ce cas, il est utile d'employer d'autres échelles d'évaluation, en particulier une échelle de visages. Si les résultats semblent toujours en contradiction avec le comportement, on emploiera une échelle d'hétéro-évaluation.

Il peut être préférable chez les adolescents d'utiliser une EVA horizontale comme pour les adultes ou une échelle numérique.

Le seuil de traitement est de 3/10.



© Association SPARADRAP

- **A partir de 10 ans (niveau collège) : Echelle Numérique (EN)**

« Donne un chiffre à ta douleur entre 0 et 10. »

Il est nécessaire de définir la signification des extrémités : « 0 : tu n'as pas mal - 10 : c'est une douleur très très forte ».

Cette échelle nécessite de se représenter mentalement les quantités et de pouvoir les comparer entre elles. C'est donc une opération mentale complexe (il ne suffit pas de savoir compter). Le seuil de traitement est de 3/10.

## 2. Echelles d'hétéro-évaluation

Différentes échelles existent en fonction du contexte : douleur aiguë (post-opératoire, affection médicale, douleur provoquée par un soin...), prolongée, en réanimation (personne intubée et sédaturée), de la personne en situation de handicap, du nouveau-né, en pré-hospitalier ou aux urgences, des patients ayant des troubles autistiques...



Toutes ces situations ne seront pas évoquées dans ce texte, mais les échelles utilisables en fonction de chaque contexte sont citées dans le tableau récapitulatif (paragraphe 3) ci-dessous, et consultables sur le site de Pédiadol ([www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)) ou du Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD - [www.cnrd.fr](http://www.cnrd.fr)).

L'hétéro-évaluation nécessite de se référer au comportement habituel d'un enfant du même âge ou de la personne évaluée (en particulier chez les personnes en situation de handicap).

Toute modification du comportement habituel doit en effet évoquer la possibilité d'une douleur et doit faire réaliser une évaluation, en particulier chez les enfants ou les adultes avec déficience intellectuelle, qui n'exprimeront pas forcément avec des mots leur douleur. Outre les signes habituels (pleurs, faciès douloureux, gémissements, réaction de défense d'une zone douloureuse), on peut observer, en particulier chez les plus jeunes, une atonie ou une régression psychomotrice (diminution de l'intérêt pour l'environnement, des capacités d'interaction, tristesse...).

Quelques échelles d'hétéro-évaluation, les plus adaptées aux patients concernés par ce PNDS sont présentées ci-dessous.

- **EVENDOL** (EValuation ENfant DOuLeur) : validée initialement chez l'enfant de la naissance à 7 ans pour les douleurs aiguës et prolongées aux urgences, elle a depuis été validée pour les services de pédiatries (affection médicale), en post-opératoire et en pré-hospitalier.

**Evaluation  
Enfant  
Douleur**



Echelle validée  
de la naissance à 7 ans.  
Score de 0 à 15,  
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Antalgique										
					Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes								
					ou repos <sup>1</sup> ou calme (R)	à l'examen <sup>2</sup> ou la mobilisation (M)	R	M	R	M	R	M			
Expression vocale ou verbale															
pleure <i>et/ou</i> crie <i>et/ou</i> gémit <i>et/ou</i> dit qu'il a mal	0	1	2	3											
Mimique															
a le front plissé <i>et/ou</i> les sourcils froncés <i>et/ou</i> la bouche crispée	0	1	2	3											
Mouvements															
s'agite <i>et/ou</i> se raidit <i>et/ou</i> se crispe	0	1	2	3											
Positions															
a une attitude inhabituelle <i>et/ou</i> antalgique <i>et/ou</i> se protège <i>et/ou</i> reste immobile	0	1	2	3											
Relation avec l'environnement															
peut être consolé <i>et/ou</i> s'intéresse aux jeux <i>et/ou</i> communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3											
Remarques	Score total / 15														
	Date et heure														
	Initiales évaluateur														

<sup>1</sup>Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...  
<sup>2</sup>A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.  
<sup>3</sup>Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).  
 Echelle validée pour mesurer la douleur (aiguë ou prolongée avec atonie), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en post-opératoire - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P42-44. Journées Paris Pédiatrie 2009 : 265-276. Pean 2012, 153 : 1573-1582. Contact : elisabeth.loumer-chamero@bct.aplp.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL

- **FLACC** (Face Legs Activity Cry Consolability - utilisable de l'âge de 2 mois à 7 ans) et **FLACC modifiée** (utilisable de la naissance à 18 ans en situation de handicap) : échelle validée en post-opératoire et pour évaluer la douleur liée aux soins.

Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel de l'enfant. Elle est donc particulièrement utile dans les services de soins, en particulier de chirurgie pédiatrique. Elle ne prend cependant pas en compte les signes d'atonie psychomotrice en cas de douleur prolongée. Le seuil thérapeutique est de 3/10.

### ECHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

élaborée et validée pour évaluer la douleur postopératoire chez des enfants de 2 mois à 7 ans

chaque item est coté de 0 à 2

score de 0 à 10, score seuil de traitement habituellement utilisé : 3/10

		Date							
		Heure							
<b>VISAGE</b>	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton								
<b>JAMBES</b>	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées								
<b>ACTIVITE</b>	0 allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute								
<b>CRIS</b>	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes								
<b>CONSOLABILITE</b>	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à réconforter								
<b>SCORE TOTAL /10</b>									
<b>OBSERVATIONS</b>									

Merkel Si, Voepel-Lewis T, Shayevitz Jr, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring post operative pain in young children. *Pediatr Nursing* 1997, 23 : 293-297

Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Bahl FE. Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? *Pain*. 2015, 156:2132-51.

Traduction 2008 équipe Robert Debré Paris et MC Grégoire Canada.

Il existe une présentation pour la douleur des soins (mêmes items), et une version pour la personne avec handicap cognitif (items un peu différents).

Instructions au verso

### **Instructions**

**Patients éveillés** : Observer pendant au moins 2 à 5 minutes. Observer les jambes et le corps découverts. Repositionner le patient ou observer sa motricité, évaluer la rigidité et le tonus. Consoler le patient si nécessaire.

**Patients endormis** : Observer pendant au moins 5 minutes ou plus. Observer les jambes et le corps découverts. Si possible repositionner le patient. Toucher le corps et évaluer sa rigidité et son tonus.

### **Visage**

**Cotez 0** si le patient a un visage détendu, un contact visuel et s'il manifeste de l'intérêt pour son environnement.

**Cotez 1** si le patient a une expression du visage anxieuse, les sourcils froncés, les yeux mi-clos, les pommettes surelevées, la bouche pincée.

**Cotez 2** si le patient a des plis marqués sur le front (le front très crispé) et les yeux fermés, les mâchoires serrées ou la bouche ouverte et des sillons naso-labiaux accentués.

### **Jambes**

**Cotez 0** si le patient a une motricité et un tonus habituels au niveau des membres (jambes et bras).

**Cotez 1** si le patient a un tonus augmenté, une rigidité, une tension, des mouvements de flexion-extension intermittents des membres.

**Cotez 2** si le patient a une hypertonicité, les jambes raides, des mouvements de flexion-extension des membres exagérés, des trémulations.

### **Activité**

**Cotez 0** si le patient se mobilise facilement et librement, s'il a une activité motrice habituelle.

**Cotez 1** si le patient change fréquemment de position ou au contraire hésite à bouger, si le torse est raide, si une partie du corps est tendue.

**Cotez 2** si le patient est figé ou au contraire se balance, bouge sa tête de part et d'autre, frotte une partie de son corps.

### **Cris**

**Cotez 0** si le patient n'émet aucun cri ou gémissement, qu'il soit éveillé ou endormi.

**Cotez 1** si le patient gémit, crie, pleure ou soupire de temps en temps.

**Cotez 2** si le patient gémit, crie ou pleure fréquemment ou continuellement.

### **Consolabilité**

**Cotez 0** si le patient est calme et n'a pas besoin d'être consolé.

**Cotez 1** si le patient est réconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

**Cotez 2** si le patient a besoin d'être réconforté en permanence ou ne peut être consolé.

À chaque fois qu'il est possible, l'évaluation comportementale de la douleur doit être associée à une autoévaluation. Quand celle-ci est impossible, l'interprétation des manifestations comportementales de la douleur et la prise de décision thérapeutique nécessitent une analyse attentive du contexte dans lequel les manifestations de douleur ont été observées.

Chaque item est coté de 0 à 2, ce qui donne un score total entre 0 et 10 :

0 = détendu et confortable

1-3 = léger inconfort

4-6 = douleur modérée

7-10 = douleur sévère ou inconfort majeur

---

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-translation par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

**3. En résumé, selon l'âge et le contexte, on peut utiliser :**

Avant 18 ans	Douleur aiguë	Douleur prolongée
<b>Hétéro-évaluation</b>		
<b>0-7 ans</b>	FLACC EVENDOL	EVENDOL
<b>Urgences/SAMU/post-opératoire/affection médicale 0-7 ans</b>	EVENDOL	
<b>Poly-handicap (0-18 ans)</b>	FLACC modifiée (post-opératoire/soins) GED-DI DESS EDAAP (adolescents) ESDDA (troubles du spectre de l'autisme) PPP	
<b>Réanimation (0-18 ans)</b>	COMFORT B	
<b>Auto-évaluation</b>		
<b>A partir de 4 ans</b>	Echelle des 6 visages EVS Schéma du bonhomme	
<b>A partir de 6 ans</b>	EVA	
<b>A partir de 8-10 ans</b>	EN	

<b>Adultes communicants +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique</b>	<b>Adultes avec troubles de la communication +/- déficience intellectuelle +/- troubles du spectre autistique +/- polyhandicap</b>
Auto-évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• EN</li> <li>• EVS</li> <li>• Echelle des 6 visages</li> <li>• Schéma de la douleur</li> </ul>	Essayer une auto-évaluation (cf ci-avant) Hétéro-évaluation si échec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDAAP</li> <li>• EDD</li> <li>• GED-DI</li> <li>• ESDDA</li> <li>• FLACC modifiée</li> </ul>

Adapté de « La Douleur en Question » (SFETD/CNRD). Ed 2018 (chapitre 17 : douleur et santé mentale, pages 95 à 97)

[https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD\\_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf](https://www.cnrdr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf)

#### **4. Références bibliographiques :**

- Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : Recommandations AFSSAPS 2009
- Référentiel de pratiques professionnelles : Prise en charge de la douleur postopératoire ; HAS juin 2005
- Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ; ANAES 2000
- Site Pédiadol : [www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)
- Site du CNRD : [www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)

#### **5. Liste des abréviations**

CNRD : Centre Nationale Ressources de lutte contre la Douleur

CP : Cours Préparatoire

DESS : Douleur Enfant San Salvador

EDAAP : Evaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé

EDD : Evaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes

EN : Echelle Numérique

ESDDA : Echelle Simplifiée d'évaluation de la Douleur chez les personnes Dyscommunicantes avec troubles du spectre de l'Autisme

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVENDOL : EValuation ENfant DOuLeur

EVS : Echelle Verbale Simple

FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability (Visage Jambes Activité Pleur Consolabilité)

FPS-R : Faces Pain Scale – Revised (échelle des 6 visages)

GED-DI : Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle

PPP : Pediatric Pain Profile (profil douleur pédiatrique)

## 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

### **Groupe de relecture**

- Dr Corinne BRONFEN, chirurgien pédiatrique, orthopédique et traumatologique, CHU de Caen
- Pr Valérie CORMIER-DAIRE, généticienne, coordinatrice du CRMR MOC, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Mme Nicole DELPERIE, Alliance Maladies Rares – Déléguée Régionale Normandie
- Dr Antoine LERAT-GERSANT, médecin généraliste, Caen
- Mme Nawel MOUSSAOUI, psychologue, CHU de Caen



## **Annexe 3 – Centres de référence, de compétence, et associations**

La liste des centres de référence maladies rares est consultable sur le site internet des filières dont ils dépendent.

- Filière AnDDI-Rares : liste des Centres de Référence et de Compétences des Anomalies de Développement (<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-referance-et-de-competences.html>)

- Filière OSCAR : liste des Centres de Référence et de Compétences des Maladies Osseuses Constitutionnelles (<https://filiere-oscar.fr>)

### ➤ **Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs**

#### ***Région Ile de France***

##### **Pr VERLOES**

Département de Génétique, CHU Robert DEBRE,  
37 bd SERURIER, 75019 PARIS  
Tel : 01 40 03 53 42

#### ***Région Sud-Ouest Occitanie Réunion***

##### **Pr LACOMBE**

CHU de BORDEAUX, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin,  
Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex  
Tel : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

##### **Pr GENEVIEVE**

CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve,  
Av Doyen G Giraud, 34000 Montpellier  
Tel 04 65 33 65 64

#### ***Inter région Nord-Ouest***

##### **Pr MANOUVRIER**

Hôpital J de Flandre,  
Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France  
Tel : 03 20 44 49 11

**Dr GERARD**

CHU de CAEN, Service de Génétique Médicale  
Avenue Georges Clemenceau – CS 14033 Caen cedex 9  
Courriel : [gerard-m@chu-caen.fr](mailto:gerard-m@chu-caen.fr)

**Dr GOLDENBERG**

CHU de ROUEN, Service de Génétique Médicale,  
37 Boulevard Gambetta – 76000 Rouen  
Tel : 02.32.88.89.90

***Région Ouest***

**Pr ODENT:**

CHU de RENNES -Hôpital Sud  
16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 35203 Rennes Cedex 2  
Tel : 02 99 26 67 44

***Région Est***

**Pr OLIVIER-FAIVRE**

Centre de Génétique -Hôpital d'enfants  
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX  
Tel : 03 80 29 53 13

**Pr DOCO-FENZY**

CHRU de REIMS - Hôpital Maison Blanche- Service de Génétique  
45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX  
Tel : 03 26 78 90 03

**Dr MORIN**

CHU AMIENS-PICARDIE  
CHU Amiens Picardie - Site Sud - D408 - 80054 Amiens Cedex 1  
Tel : 03.22.08.75.80

### **Région Sud-Est**

#### **Pr EDERY**

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME)

59 boulevard Pinel – 69 677 BRON

Tel : 04 27 85 55 73

#### **Dr FRANCANNET**

Service de génétique médicale, CHU ESTAING

1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1

Tel : 04 73 750 653 [genetique@chu-clermontferrand.fr](mailto:genetique@chu-clermontferrand.fr)

- **Centres de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs**

### **Région Ile de France**

APHP Trousseau : Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU Hôpital d'Enfants

Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS CEDEX 12,

Tel : 01 44 73 67 27

APHP R Poincaré : service de génétique médicale, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380

Garches,

Tel : 01 47 10 44 38

APHP J Verdier : Service de pédiatrie, CHU Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY,

Tel : 01 48 02 62 45

Pointe à Pitre : Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110

POINTE À PITRE,

Tel : 05 90 89 14 95

Créteil : Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL CEDEX,

Tel : 01 45 17 55 77 ou 01 57 02 22 10

### **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

Poitiers : Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000

POITIERS

Tel : 05 49 44 39 22

Toulouse : Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan,

Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9

Tel : 05 61 77 90 55

Martinique : Unité de neuromyologie - Niveau -1, CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-

Quitman, Route de Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS 90632, 97261 FORT DE FRANCE

Cedex

Tel : 96 (0)596 55 20 00

Nîmes : Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital

Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9

Tel : 04 66 68 41 60

### **Inter région Nord-Ouest**

Villeneuve-d'Ascq : SSR pédiatrique Marc Sautelet, 10 rue du petit boulevard, 59650 Villeneuve-

d'Ascq, Tel 03 28 80 07 70

Le Havre : Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques

Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX,

Tel : 02 32 73 37 90

### **Région Ouest**

Brest : Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST

CEDEX

Tel : 02 98 22 33 89

Le Mans : Service de génétique, Centre hospitalier, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX

Tel : 33 (0)2 43 43 27 39

Vannes : Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel : 02 97 01 42 03

### **Région Est**

Besançon : Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX :

Tel : 03 81 21 81 87

### ➤ **Centres de référence pour les maladies osseuses constitutionnelles et phosphocalciques**

#### ***Région Ile de France***

##### **Pr CORMIER-DAIRE Valérie (site Coordonnateur CRMR MOC)**

AP-HP- Hôpital Necker-Enfants Malades

149, rue de Sèvres, 75015 PARIS

Tel : 01 42 19 27 13

##### **Pr ROUX Christian (Site Constitutif MOC)**

AP-HP-Hôpital Cochin

27, rue du Fbg Saint-Jacques 75014 PARIS

Tel : 01 58 41 25 78

##### **Pr COHEN-SOLAL Martine (Site Constitutif MOC)**

AP-HP – Hôpital Lariboisière

2, rue Ambroise Paré, 75010 PARIS

Tel : 01 49 95 63 58

##### **Pr CHAUSSAIN Catherine (Site constitutif phosphocalcique)**

AP-HP-Hôpital Bretonneau

75018 PARIS

Tel: 01 53 11 14 19

**Pr BRIOT Karine (Site Constitutif phosphocalcique)**

AP-HP-Hôpital Cochin

27, rue du Fbg Saint-Jacques, 75014 PARIS

Tel : 01 58 41 26 06

**Pr HOUILLIER Pascal (Site Constitutif phosphocalcique)**

AP-HP-Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 PARIS

20, rue Leblanc

Tel : 01 56 09 39 69

***Inter région Nord-Ouest***

**Dr CASTANET Mireille (Site Constitutif phosphocalcique)**

CHU Rouen- Hôpital Charles Nicolle

1, rue de Germont, 76000 ROUEN

Tel : 02 32 88 82 17

➤ **Centres de compétence pour les maladies osseuses constitutionnelles**

***Région Ile de France***

AP-HP - Hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

***Inter région Nord-Ouest***

CHU Caen - Hôpital Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen

Tél : 02 31 06 44 86

CHU Nantes - Hôpital Hôtel-Dieu 1, place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes

Tél : 02 40 08 32 45

***Région Ouest***

CHU Rennes - Hôpital Sud 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes

Tel : 02 99 28 43 21

CHU Tours – Hôpital Bretonneau, 2, boulevard tonnellé, 37000 Tours

Tel : 02 47 47 47 47

**Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux

Tél : 05 57 82 28 28

CHU La Réunion - Hôpital Félix Guyon, Allée des Topazes, 97400 La Réunion

Tél : 02 62 90 58 31

CHU Toulouse - Hôpital des enfants, 330, avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

Tél : 05 34 55 85 46

CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Av Doyen G Giraud, 34000 Montpellier

Tel 04 65 33 65 64

**Région Est**

CHU Lille - 2, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille cedex

Tel : 03 20 44 59 62

CHU Dijon - CHU Hôpital F. Mitterrand, 14 rue Paul Gaffarel , 21079 Dijon Cedex

Tel : 03 80 29 3031

CHU Amiens Picardie - Site Sud - D408 - 80054 Amiens Cedex 1

Tel : 03.22.08.75.80

**Région Sud-Est**

CHU Grenoble - Hôpital Michallon, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche

Tél : 04 76 76 72 85

CHU Clermont-Ferrand - CHU Estaing, Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand

Tél : 04 73 75 06 53

CHU Nice - Hôpital l'Archet, 151, route St Antoine de Ginestière, 06200 Nice

AP-HM - Hôpital de la Timone 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

Tél : 04 91 38 67 49

CHU Lyon - Hôpital Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval, 69003 Lyon

Tel : 04 72 11 04 44

➤ **Centres diagnostiques qui effectuent l'analyse du gène TRPS1**

Diagnostic du syndrome trichorhinophalangien type 1 et 3 (par FISH)

**CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve**

Contexte(s) : Diagnostic anténatal, Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Cytogénétique

Technique(s) : FISH

Diagnostic des maladies osseuses (Panel)

**CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve**

Contexte(s) : Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s) : Séquençage des régions codantes

Technique(s) : Séquençage par NGS (excepté WES)

Diagnostic du syndrome trichorhinophalangien types 1 et 3 (gène TRPS1)

**CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord**

Contexte(s) : Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s) : Séquençage des régions codantes

Technique(s) : Séquençage par Sanger

Diagnostic des syndromes avec brachydactylie (Panel)



## CHU de Caen - Hôpital Clémenceau

Contexte(s) : Diagnostic anténatal, Diagnostic postnatal

Spécialité(s) : Génétique moléculaire

Objectif(s) : Analyse ciblée à la recherche de variations pathogènes, Criblage à la recherche de variations pathogènes et analyse de séquence d'exons spécifiques, Séquençage des régions codantes, Recherche de disomie uniparentale, Analyse de délétion / duplication

Technique(s) : Séquençage par NGS (excepté WES), Séquençage par Sanger, MLPA et techniques associées, Méthodes d'analyse des microsatellites

### ➤ Associations de patients

Il n'existe pas d'association de malades spécifique pour le syndrome thrichorinophalangien de type I en France et dans les pays francophones à ce jour. Les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- VALENTIN A.P.A.C. (Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques) - <http://www.valentin-apac.org/>.
- APPT (Association des Personnes de Petites Tailles) <https://appt.asso.fr>
- AMem (Association de la Maladie des Exostoses Multiples) <https://amem.fr>
- AFDE (Association Française des Dysplasies Ectodermiques) <https://afde.net>
- Alliance Maladies Rares - [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org)
- Maladies Rares Info Services (service d'information et de soutien) <https://www.maladiesraresinfo.org>

- Des sites gratuits à visée informatives sont également à disposition comme le site en français orphanet (<http://www.orpha.net>) ou le site en anglais genereview (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/>).

## Annexe 4 – Références bibliographiques

Ackert-Bicknell, Demissie S, Shirng-WernTsaih, Beamer W, Beverly A, J. Paigen, HsiangHsu Y, P. Kiel D, Karasik D. Genetic variation in TRPS1 may regulate hip geometry as well as bone mineral density. Bone Volume 50, Issue 5, May 2012, Pages 1188-1195

Casci I, Accousti W, Lacassie Y. Unexpected exome sequencing result: De novo TRPS1 mutation in an infant with infantile scoliosis, mild developmental delay, and history of consanguinity. Am. Journal of Med. Genetics. 2014; 164 (5): 1334-1337.

Chen LH, Ning CC, Chao SC. Mutations in TRPS1 gene in trichorhinophalangeal syndrome type I in Asian patients. British Journal of Dermatology. 2010; 163(2): 416-419

Cho KY, Kelley BP, Monier D, Lee B, Szabo-Rogers H and Napierala D. Trps1 Regulates Development of Craniofacial Skeleton and Is Required for the Initiation of Palatal Shelves Fusion. Front. Physiol. 2019. 10:513.

Choi MI, Park MJ, Park M, Nam CH, Hong SP, Kim MH, Park BC. Treatment of Hair Loss in the Trichorhinophalangeal Syndrome. Ann Dermatol. 2018; 30(3):382-383.

Cornelissen LM, Drenth AP, Van der Burg E, Roebi de Bruijn, Colin E.J. Pritchard, Huijbers I, Wilbert Zwart and Jonkers J. TRPS1 acts as a context-dependent regulator of mammary epithelial cell growth/differentiation and breast cancer development Genes & Dev. 2020. 34: 179-193

De Barros G, Kakehasi AM. Skeletal abnormalities of tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. Revista Brasileira de Reumatologia 2016. 56(1): 86-89

Dias C, Isidoro L, Mafalda Santos M, Helena Santos H, and Jorge Sales Marques. Trichorhinophalangeal Syndrome Type I: A Patient with Two Novel and Different Mutations in the TRPS1 Gene. Hindawi Publishing Corporation. 2013

Elster, D., Tollot, M., Schlegelmilch, K. et al. TRPS1 shapes YAP/TEAD-dependent transcription in breast cancer cells. Nat Commun 2018; (9) 3115.

Fischer, S.B., Attenhofer, M., Gultekin, S.H. et al. TRPS1 gene alterations in human subependymoma. J Neuro oncol. 2017; 134, 133–138

Foryś-Dworniczak E, Zajdel-Cwynar O, Kalina-Faska B, Mafecka-Tendera E, Matusik P. Trichorhinophalangeal syndrome as a diagnostic and therapeutic challenge for paediatric endocrinologists. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 25 (1): 41-47

Gilman JL, Newman HA, Freeman R, Singh K, Puckett RL, Morohashi D, Constance Stein et al. Two cases of Legg–Perthes and intellectual disability in Tricho–Rhino–Phalangeal syndrome type 1 associated with novel TRPS1 mutations. 2017; 173 (6): 1663-1667

Gonzalez-Huerta, Cuevas-Covarrubias S, Messina-Baas O. Tricho-rhino-phalangeal type I syndrome and mental retardation: Identification of a novel mutation in the TRPS1 gene. *Journal of Dermatological Science.* 2007; 48 (1): 61-63

Hatamura I, Kanauchi Y, Takahara M, Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A, Toshihiko Ogino. A nonsense mutation in TRPS1 in a Japanese family with tricho-rhino-phalangeal syndrome type. *Clin.genetics.* 2001; 59 (5): 366-367

Hazan F, M.Da, Korkmaz H, M.Db, Yararbaş K, M.Dc, Wuyts W, M.Dd and Tükün. Trichorhinophalangeal syndrome type II presenting with short stature in a child. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(6):e403-e407

Hu J, Su P, Jiao M, Bai X, Qi M, Liu H, Wu Z, Sun J, Zhou G, Han B. TRPS1 Suppresses Breast Cancer Epithelial-mesenchymal Transition Program as a Negative Regulator of SUZ12. *Transl Oncol.* 2018 Apr;11(2):416-425

Ito T, Shimomura Y, Farooq M, Noriko Suzuki, Sakabe JI, Tokura Y. Trichorhinophalangeal syndrome with low expression of TRPS1 on epidermal and hair follicle epithelial cells. 2013; 40 (5) 396-398

Izumi K, Takagi M, Parikh AS, Hahn A, Miskovsky SN, Nishimura G, Torii C, Kosaki K. Late manifestations of tricho-rhino-phalangeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. *Am. Journal of Med. Genetics.* 2010; 152 (8) 2115-2119

Kantaputra P, Miletich I, Lüdecke HJ, Suzuki EY, Praphanphoj V, Shivdasani R, Wuelling M, A Vortkamp, D Napierala, Sharpe PT. Tricho-rhino-phalangeal syndrome with supernumerary teeth. *J Dent Res.* 2008; 87(11):1027-31

Karaca A, Reyes M, Shumate L, Omma T et al. Severe brachydactyly and short stature resulting from a novel pathogenic TRPS1 variant within the GATA DNA-binding domain. *Bone.* 2019; 123 (1) 153-158

Kunath M, Josef Lüdecke H, Vortkamp A. Expression of Trps1 during mouse embryonic development. *Mechanisms of Development.* 2002; 119 (1): 117-120

Kunimori K, Harada K, Maruoka Y, Omura K .Orthognathic surgery for a patient with trichorhinophalangeal syndrome type I: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006; 101 (2) : e23-e27

Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Wientroub S, Ovadia D, Zeitlin L. The effect of growth hormone treatment in a child with tricho-rhino-phalangeal syndrome: A case report and review of the literature. *European Journal of Medical Genetics*. 2000; 63 (4)

Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Wientroub S, Ovadia D, Zeitlin L. The effect of growth hormone treatment in a child with tricho-rhinophalangeal syndrome: A case report and review of the literature. *Eu J of Medical Genetics* 2020; 63.

Li, Z., Jia, M., Wu, X. et al. Overexpression of Trps1 contributes to tumor angiogenesis and poor prognosis of human osteosarcoma. *Diagn Pathol*; 2015. 167 (10)

Nicolescu C, Kasongo L, Rausin L. Dysmorphic Short Stature: Radiological Diagnosis of Trichorhinophalangeal Syndrome. *Hindawi*. 2018

Rield S, Giedion A, Grill F et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer–Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J of med gen* 2004; 131 (2): 200-203

Rossi A, Devirgiliis V, Panasiti V, Borroni RG, Carlesimo M, Gentile M, Cariola F, Calvieri S. Missense mutation in exon 7 of TRPS1 gene in an Italian family with a mild form of trichorhinophalangeal syndrome type. *British J of derm*. 2007; 157 (5): 1021-1024

Rué M, Lüdecke HJ, Sibon I, Richez C, Taine L, Cyril Goizet et al. Rheumatologic and neurological events in an elderly patient with tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(4)

Sohn, Y.B., Ki, C., Park, S.W. et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of two Korean patients with Trichorhinophalangeal syndrome type growth hormone deficiency and I. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013

Su, W., Shi, X., Lin, M. et al. Non-ossifying fibroma with a pathologic fracture in a 12-year-old girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2018; 211 (19).

Tassic V, Gucev Z et al. Tricho-rhino-phalangeal syndrome in a 13-year-old girl with chronic renal failure and severe growth retardation. *Renal failure*. 2014; 36 (4): 619-622

Trippella G, Lionetti P, Naldini S et al. An early diagnosis of trichorhinophalangeal syndrome type 1: a case report and a review of literature. *Ital J Pediatr.* 2018; 44 (138) .

Vaccaro M, Guarneri F, Barbuzza O, Gaeta M, Guarneri M. A Familial Case of Trichorhinophalangeal Syndrome Type I. *Ped.Dermatology.* 2009; 26(2): 171-175

Witwicki R, Muhammad B, Ekram, X Qiu, Janiszewska M, Shu S, Mijung Kwon, Trinh A, Frias E, Ramadan N, Hoffman G, Yu K et al. TRPS1 Is a Lineage-Specific Transcriptional Dependency in Breast Cancer. *Cell reports.* 2018; 25 (5): 1255-1267.e5