

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de duplication/délétion inversée du bras court du chromosome 8

Texte du PNDS

Juillet 2022

Centre de Référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares »

Coordonnateur : Dr Solveig HEIDE

Filière DéfiScience

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT	6
1. Définition	6
2. Prise en charge multidisciplinaire	6
3. Rôle du médecin généraliste	7
4. Informations et "contacts utiles"	9
TEXTE DU PNDS	10
1. Introduction	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
3. Diagnostic et évaluation initiale	11
3.1. Objectifs	11
3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	12
3.3. Présentation clinique.....	12
4. Prise en charge thérapeutique et suivi	20
4.1. Objectifs	20
4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination	21
4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	22
4.4. Développement cognitif, comportement et troubles neurologiques	23
4.5. Malformations cardiaques	25
4.6. Problèmes orthopédiques/ostéo-articulaires	26
4.7. Problèmes digestifs	26
4.8. Problèmes génito-urinaires	27
4.9. Troubles de la croissance	27
4.10. Troubles sensoriels.....	27
4.11. Prise en charge et suivi stomatologique	28
4.12. Rythme et contenu des consultations.....	29
4.13. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	30
4.14. Recours aux associations de patients.....	30

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	31
ANNEXE 2. LISTE DES CENTRES DE REFERENCE	33
ANNEXE 3. BILAN SOCIO-ADMINISTRATIF	34
ANNEXE 4. ÉVALUATION DE LA DOULEUR	37
ANNEXE 5. CARTE D'URGENCE	47

Liste des abréviations

AAH : Allocation Adulte Handicapé

ACC : Anomalie du Corps Calleux

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEEH : Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé

AESH : Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale

CAA : Communication Alternative Augmentée ou Améliorée

CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

CAV : Canal Atrio-Ventriculaire

CIA : Communication Inter-Auriculaire

CIV : Communication Inter-Ventriculaire

CMI : Carte Mobilité Inclusion

CMP : Centre Médico-Psychologique

CMPP : Centre Médico-Psycho-Pédagogique

DI : Déficience Intellectuelle

EA : Entreprise Adaptée

EEAP : Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés

ESAT : Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT)

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

IEM : Institut d'Education Motrice

IME : Institut Médico-Éducatif

invdupdel(8p) : duplication inversée interstitielle 8p associée à une délétion distale du bras court du chromosome 8

FISH : Hybridation par Fluorescence In Situ

MAS : Maison d'Accueil Spécialisée

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote

MLPA : Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification

MPR : Médecine Physique et Réadaptation
OMA : Otite Moyenne Aiguë
OMS : Otite Moyenne Séreuse
ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI : Projet d'accueil individualisé
PCA : Persistance du Canal Artériel
PEA : Potentiels Évoqués Auditifs
PECS : Picture Exchange Communication System
PFO : Persistance du Foramen Ovale
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS : Projet personnalisé de scolarisation
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
SAMSAH : Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS : Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD : Service d'Éducation Spécialisée et de Soins à Domicile
TND : Trouble du Neuro-Développement
TSA : Troubles du spectre autiste
UEE : Unité d'Enseignement Externalisé
ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Synthèse à destination du médecin traitant

Ce PNDS a pour objectif de permettre à l'ensemble des professionnels impliqués dans la prise en charge et le suivi d'un patient porteur d'une duplication inversée interstitielle 8p associée à une délétion distale du bras court du chromosome 8 [invdupdel(8p)] de mieux connaître les besoins spécifiques liés à sa pathologie.

1. Définition

La duplication inversée interstitielle 8p associée à une délétion distale du bras court du chromosome 8 [invdupdel(8p)] est une affection chromosomique rare. Elle correspond à un réarrangement chromosomique complexe, associant un gain d'un fragment inversé du bras court chromosome 8 et une perte de l'extrémité du bras court du même chromosome.

Cette anomalie chromosomique est responsable d'anomalies du développement variables (syndrome malformatif ou polymalformatif) associées à un trouble du neurodéveloppement. Ce syndrome se caractérise par :

- Un retard de développement prédominant sur le langage avec déficience intellectuelle (DI) de sévérité variable, voire un polyhandicap ;
- Une épilepsie fréquente ;
- Des malformations cardiaques fréquentes ;
- Des anomalies de développement cérébral, avec une fréquente anomalie du corps calleux (ACC) ;
- Des anomalies orthopédiques ;
- Des difficultés alimentaires dans les premiers mois de vie.

Le diagnostic d'invdupdel(8p) est posé par les examens cytogénétiques : analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), associés à un caryotype et une analyse en FISH (Hybridation par Fluorescence In Situ). Cette anomalie survient le plus souvent de façon accidentelle (*de novo*) et le conseil génétique familial est rassurant.

2. Prise en charge multidisciplinaire

À ce jour, aucun traitement curatif ne peut être proposé.

La prise en charge médicale et éducative des individus avec une invdupdel(8p) doit se faire dans un cadre multidisciplinaire, à tous les âges de la vie (enfance, adolescence et âge adulte). Elle associe les Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares orientés sur la déficience intellectuelle et/ou les anomalies du développement, en lien avec les pédiatres, médecins généralistes et médecins spécialistes en fonction des besoins du patient.

La multidisciplinarité de la prise en charge implique :

- Le pédiatre ou médecin généraliste, en lien avec des médecins spécialistes (neuropédiatre, neurologue, orthopédiste, cardiologue, gastro-entérologue, urologue/néphrologue, ORL, ophtalmologiste, psychiatre, spécialiste en médecine physique et réadaptation) en fonction des besoins du patient ;
- Des professionnels paramédicaux assurant la prise en charge rééducative (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, éducateur spécialisé, psychologue...) ;
- La prise en charge dans des structures de soins multidisciplinaires pédiatriques, adolescentes et adultes, telles des Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), Service d'Éducation Spécialisée et de Soins à Domicile (SESSAD), Centre Médico-Psycho-Pédagogique (CMPP), Institut d'éducation motrice (IEM), Institut Médico-Éducatif (IME), Institut Médicoprofessionnel (IMPro), service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS), service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH), Maison d'Accueil Spécialisée (MAS), Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM) facilitent l'interaction des professionnels.

3. Rôle du médecin généraliste

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel dans :

- L'adressage initial du patient :

La symptomatologie du syndrome invdupdel(8p) étant peu spécifique, le diagnostic est rarement évoqué avant l'analyse cytogénétique. Le médecin généraliste adresse le patient présentant un retard de développement, une déficience intellectuelle et/ou un syndrome (poly)malformatif (cardiopathie, anomalies orthopédiques...) vers un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares de la filière Défiscience ou AnDDI-Rares, afin d'orienter les investigations génétiques à visée diagnostique. Le premier rôle du médecin généraliste est donc de sensibiliser et orienter la famille aux consultations spécialisées. Lorsque le diagnostic est établi, le médecin généraliste veille à l'orientation de l'enfant à la mise en place d'un suivi multidisciplinaire régulier, quel que soit l'âge du patient, en lien avec les services spécialisés.

- La mise en place des mesures médico-administratives :

Il est nécessaire de demander la prise en charge à 100 %, avec exonération du ticket modérateur pour les dépenses de santé, auprès de la Caisse de Primaire d'Assurance Maladie dont dépend la personne.

Il est également important de remplir les certificats médicaux nécessaires à la constitution et au renouvellement du dossier de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour les demandes d'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), d'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH),

d'Allocation Adulte Handicapé (AAH), ou de prestation de compensation du handicap (PCH) selon chaque contexte.

- La mise en place des premiers soins de rééducation et de réadaptation :

La mise en place précoce de la rééducation (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie...) est cruciale et il sera utile d'adresser le patient vers une structure de prise en charge de proximité (CAMSP, CMP, CMPP...);

- La coordination conjointe avec le Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares et dans le dépistage :

Le médecin doit veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire adaptée à l'âge du patient, selon les recommandations du PNDS. Il assurera la surveillance des éventuelles complications (épilepsie, spasticité, anomalies orthopédiques, constipation, difficultés alimentaires...) en coordination avec les équipes référentes.

- Le suivi médical habituel du patient :

Le médecin traite les événements intercurrents et assure le suivi des recommandations de prévention de santé publique (vaccinations, dépistages...). Il veillera à la prévention des anomalies de l'appareil dentaire, essentiels pour la qualité de la nutrition, et au dépistage des troubles du sommeil, de la douleur et des troubles sensoriels (auditifs et visuels).

En cas de modification aiguë du comportement, une cause somatique pouvant s'accompagner de douleurs est à rechercher en premier lieu (reflux gastro-oesophagien [RGO], douleur dentaire, otite moyenne aiguë [OMA], fécalome...). En l'absence de langage, les grilles d'évaluation de la douleur de Pédiadol ou San Salvador seront utiles pour évaluer la douleur (cf. Annexe 4).

Le rythme du suivi est à adapter en fonction des atteintes présentées par le patient. Il pourra être variable dans chaque spécialité et sera à l'appréciation du médecin spécialiste (cf. 4.12. Rythme et contenu des consultations).

La prise en charge globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter une consultation en lien avec un centre de référence ou de compétence à un rythme biannuel dans les 2 à 3 premières années de vie, puis annuel dans l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte. Ce suivi a pour objectif d'évaluer et d'adapter les soins aux besoins du patient.

4. Informations et "contacts utiles"

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

- Site internet Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site internet de la filière de santé DéfiScience : <https://defiscience.fr/filiere/>
- Site internet de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site internet de la Fédération Française d'Associations de Représentation et de Défense des Intérêts des Personnes Handicapées Mentales et de leurs Familles UNAPEI <http://www.unapei.org/>
- Fondation Maladies Rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>
- Alliance Maladies Rares : 96, rue Didot 75014, Tél : 01.56.53.53.40, site internet : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Association Valentin APAC : site internet : <https://www.valentin-apac.org/>
- Rare Chromosome Disorder Support Group (Groupe d'entraide pour les anomalies chromosomiques rares, en anglais) : www.rarechromo.org
- Association La Maison 8p : <http://www.lamaison8p.com>
- Association pour la nutrition entérale : www.lavieparunfil.com/
- Association Internationale pour la Communication Alternative et Améliorée (ISAAC) : www.isaac-fr.org
- Douleur pédiatrique : www.pediadol.org
- 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 2021 – mise à jour annuelle : www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf
- Les 19 plateformes d'expertises maladies rares et les 4 en milieu ultramarins : www.remarares.re/wp-content/uploads/2022/01/Annuaire-PEMR-PCOM-.pdf ;
- Les 2 réseaux d'aide :
 - PRIOR région Pays de la Loire : prior-maladiesrares.fr ;
 - Maladies Rares en Occitanie : www.maladies-rares-occitanie.fr ;
- Les pôles de compétences et de prestations externalisées (PCPE) : https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/livret_pcpe-2.pdf

Texte du PNDS

1. Introduction

La duplication inversée interstitielle 8p associée à une délétion distale du bras court du chromosome 8 [invdupdel(8p)] est une affection chromosomique rare, dont l'incidence est estimée à 1 sur 10 000 à 30 000 naissances. Cette anomalie chromosomique complexe associe un gain d'un fragment du bras court chromosome 8 et une perte de l'extrémité du bras court du même chromosome. Elle est responsable d'anomalies variables du développement, associant un syndrome malformatif ou polymalformatif à un trouble du neurodéveloppement voire un polyhandicap.

Le syndrome d'invdupdel(8p) est caractérisé cliniquement par :

- Un retard global de développement, constant, prédominant sur le langage, et une déficience intellectuelle (DI) de sévérité variable, légère à sévère, voire un polyhandicap, pouvant s'associer à des troubles du spectre autistique et des troubles du comportement ;
- Une épilepsie, rapportée chez 30 % à 50 % des patients ;
- Des malformations cérébrales fréquentes, incluant notamment des anomalies du développement du corps calleux (ACC), parfois associées à d'autres malformations cérébrales (anomalies de la fosse postérieure en particulier) ;
- Des cardiopathies congénitales chez 40 à 65 % des patients [communication interventriculaire (CIV), communication interauriculaire (CIA), persistance du canal artériel (PCA), persistance du foramen ovale (PFO), tétralogie de Fallot,...] ;
- Des anomalies orthopédiques fréquentes (rétractions articulaires, scoliose, hyperlaxité, ...) ;
- Des difficultés alimentaires dans les premiers mois de vie, inconstantes, pouvant parfois persister ;
- Des malformations rénales et d'autres organes.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome d'invdupdel(8p). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient ou ses représentants légaux auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec les médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le

protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient ou ses représentants légaux, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient porteur d'une invdupdel(8p). Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

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

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 DefiScience et de l'HAS.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

Le diagnostic du syndrome invdupdel(8p) est rarement évoqué cliniquement, les symptômes le caractérisant étant peu spécifiques. Ce diagnostic est donc porté par l'analyse cytogénétique (caryotype et analyse chromosomique sur puce à ADN).

Une fois le diagnostic d'invdupdel(8p) établi, le patient doit bénéficier d'explorations complémentaires (voir 3.14 Evaluation initiale). Cette évaluation initiale vise à :

- Rechercher des comorbidités susceptibles d'aggraver le handicap ;
- Informer si nécessaire la famille sur la nécessité d'un suivi multidisciplinaire régulier et organiser ce suivi ;
- Mettre en place précocement une rééducation en kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie notamment en communication alternative améliorée ou augmentée (CAA) et ergothérapie ;
- Mettre en place un accompagnement familial si nécessaire ;
- Informer la famille sur les prestations et les aides apportées par la MDPH ;
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur la possibilité de prise en charge des trajets réalisés vers un CRMR pour le suivi médical en lien avec le syndrome.

3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

L'évaluation diagnostique est le plus souvent coordonnée par un spécialiste du développement (généticien clinicien et/ou neuropédiatre) d'un Centre de Référence de la filière DéfiScience ou AnDDI-Rares, en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Dans tous les cas, l'avis d'un généticien est souhaitable pour le conseil génétique en particulier. Selon le contexte et les comorbidités associées, d'autres spécialistes pourront intervenir :

- Neuropédiatre/Neurologue en fonction de l'âge du patient ;
- Cardiopédiatre ou Cardiologue ;
- Orthopédiste ;
- Spécialiste en Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) ;
- Gastroentérologue, Pédiatre/Gastroentérologue selon l'âge ;
- Dentiste/Orthodontiste ;
- Pédopsychiatre ou Psychiatre ;
- ORL ;
- Ophtalmologue ;
- Néphrologue et/ou urologue.

La majorité des patients atteints présente un retard global des acquisitions et une DI. Différents professionnels paramédicaux devront être sollicités pour la rééducation précoce du patient afin d'optimiser ses apprentissages :

- Kinésithérapeute ;
- Psychomotricien ;
- Orthophoniste ;
- Psychologue et Neuropsychologue ;
- Éducateur spécialisé ;
- Ergothérapeute ;
- Assistant Social ;
- Diététicien.

3.3. Présentation clinique

Le syndrome d'invdupdel(8p) est diagnostiqué dans différentes circonstances selon l'âge des patients considérés. Le diagnostic peut être réalisé chez un fœtus avec anomalie de développement du corps calleux, voire d'autres malformations d'organes identifiées à l'échographie obstétricale. Le suivi échographique peut également être sans anomalie décelée.

Après la naissance, le diagnostic peut être porté à la suite de la découverte d'une cardiopathie congénitale, ou d'un trouble de l'alimentation nécessitant une assistance nutritionnelle chez un nourrisson avec un retard de développement psychomoteur et/ou une hypotonie axiale.

Chez les enfants plus âgés, un handicap intellectuel, révélé par des difficultés d'apprentissages et/ou d'adaptation à l'école peuvent conduire au diagnostic. L'invdupdel(8p) est le remaniement chromosomique le plus fréquemment identifié chez les patients avec anomalie du développement du corps calleux et DI (3 %).

Ce syndrome est rarement évoqué cliniquement, les signes cliniques le caractérisant étant peu spécifiques. Ainsi, le diagnostic est réalisé à la suite du bilan génétique : caryotype et analyse chromosomique sur puce à ADN.

3.3.1. Retard de développement/Déficiência intellectuelle (DI)

Le retard de développement et la DI sont des éléments quasi-constants dans le syndrome d'invdupdel(8p). La DI est d'intensité légère à sévère, corrélée à la taille de la duplication. Le déficit cognitif se manifeste classiquement par un retard des acquisitions psychomotrices et du langage dans les premières années.

Le langage oral est particulièrement impacté, et 40 % des patients rapportés sont non-verbaux. Les premiers mots sont acquis entre l'âge de 2 et 6 ans chez les patients qui acquièrent un langage oral. Le langage oral reste souvent limité à quelques mots ou à des phrases courtes.

Plus de 70 % des patients acquièrent la marche, en moyenne autour des 2 et 3 ans. Les acquisitions motrices peuvent être gênées par des troubles de la coordination motrice, avec un tonus souvent fluctuant (hypotonie, spasticité).

Sur le plan comportemental, les individus porteurs d'une invdupdel(8p) se montrent volontiers sociables, interactifs, appréciant les activités sensorielles. Les difficultés de communication aggravent les apprentissages et l'acquisition de l'autonomie et peuvent conduire à des troubles du comportement (intolérance à la frustration, auto et hétéro-agressivité).

Des troubles du spectre autistique et/ou des troubles de l'attention sont également rapportés.

3.3.2. Troubles neurologiques

- Troubles du tonus

Une hypotonie modérée du nourrisson est une manifestation neurologique fréquente dans le syndrome d'invdupdel(8p). Une spasticité prédominant aux membres inférieurs, associée parfois à une dystonie, peut apparaître progressivement chez

l'enfant plus grand, pouvant se compliquer de rétractions tendineuses et de contractures articulaires gênant la mobilité.

- **Epilepsie**

Des crises d'épilepsie sont rapportées chez environ 30 à 50 % des patients. L'âge moyen à l'apparition de la 1^{ère} crise est de 4 ans, avec une grande variabilité interindividuelle, entre l'âge de 2 mois et 9 ans chez les patients décrits dans la littérature. De nombreux types de crises ont été décrits, les plus fréquentes étant de type épilepsie-absences, généralisées tonico-cloniques, myocloniques ou motrices focales, spasmes infantiles.

- **Troubles du sommeil**

Certains enfants présentent des troubles du sommeil tels que des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes et/ou des apnées du sommeil.

- **Malformations cérébrales**

Les malformations cérébrales sont observées chez la majorité des patients (entre 75 et 85 % selon les séries) ayant bénéficié d'une imagerie. La malformation la plus classique du système nerveux central est l'anomalie de développement du corps calleux (agénésie complète ou partielle, corps calleux court ou dysgénésique).

Parmi les autres anomalies ont été notés : un élargissement des espaces subarachnoïdiens ou des ventricules cérébraux, des anomalies de la substance blanche, une hypoplasie cérébelleuse ou du tronc cérébral, une atrophie corticale et subcorticale, une dysplasie de l'artère vertébrale et basilaire, une anomalie de Dandy-Walker, des kystes arachnoïdiens, une dilatation de la poche de Blake, une méga citerne et des anomalies de la gyration.

3.3.3. Malformations cardiaques

Des malformations cardiaques sont présentes chez environ 40 à 65 % des patients avec un syndrome d'invdupdel(8p). Il s'agit majoritairement de communications interventriculaires (30 %) ou interatriales (15 %). D'autres malformations sont rapportées : tétralogie de Fallot, bicuspidie de la valve aortique, persistance du canal artériel ou du foramen ovale.

3.3.4. Manifestations ostéo-articulaires

Des particularités ostéo-articulaires sont présentes chez près de 30 % des patients, pouvant être absentes ou discrètes à la naissance et s'aggraver au cours de la croissance. Les plus fréquentes comprennent une hyperlaxité ligamentaire, une anomalie de la statique vertébrale (scoliose, cyphose ou hyperlordose), une

étroitesse du thorax ou sa déformation. D'autres anomalies comprennent un retard de maturation osseuse, une polydactylie, des pieds plats, une antéversion fémorale.

3.3.5. Difficultés d'alimentation et troubles digestifs

Des troubles de la succion-déglutition dans les premiers mois ou dans les premières semaines de la vie sont fréquents et se retrouvent chez 30 % des nourrissons. L'atteinte est de sévérité variable et à évaluer en fonction de l'évolution de l'état général et nutritionnel de l'enfant. Ces difficultés peuvent rendre nécessaire une assistance nutritionnelle temporaire par sonde naso-gastrique et persistent parfois au-delà de la première année. La réalisation d'une gastrostomie peut se discuter dans les formes les plus sévères afin de favoriser l'oralité et limiter l'usage prolongé d'une sonde naso-gastrique.

Le reflux œsophagien peut être à l'origine d'un inconfort digestif et freiner le développement de l'oralité. Le reflux œsophagien peut parfois se compliquer d'une œsophagite.

La constipation est fréquente, pouvant être aggravée par un manque relatif d'activité physique et à la faible prise alimentaire et de boissons.

3.3.6. Manifestations génito-urinaires

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un signe fréquent, certains patients présentent des anomalies mineures du système vésico-rénal tels qu'une hydronéphrose, une hypoplasie rénale et un rein en fer à cheval.

Un hypospadias et/ou une cryptorchidie peuvent être présents.

3.3.7. Croissance

Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) est un des signes les plus fréquemment associés au syndrome d'invdupdel(8p) en période anténatale.

Après la naissance, les troubles de l'oralité dans les premiers mois de vie peuvent impacter la prise de poids et la croissance. Les patients ont globalement une tendance à présenter une hypotrophie avec un poids et une taille inférieure à la moyenne des autres personnes de leur âge, toutefois très peu de données sont disponibles chez les adolescents et les adultes.

3.3.8. Troubles sensoriels

Les patients peuvent présenter des troubles de la réfraction tels une myopie (le plus fréquent), une hypermétropie et un astigmatisme.

De rares malformations oculaires sont décrites comme un colobome de l'iris, une microphthalmie, des anomalies de développement de la rétine et du nerf optique.

Les otites moyennes séreuses (OMS) et moyennes aiguës (OMA) sont fréquentes. Certains patients présentent une hypoacousie séquellaire.

3.3.9. Anomalies dentaires

Beaucoup d'enfants présentent un bruxisme pouvant entraîner une usure prématurée de l'émail.

Certains enfants ont un émail hypoplasique, une susceptibilité au développement de caries, une poussée puis une chute des dents lactéales tardives.

Des anomalies comme des dents supplémentaires, de grandes tailles, une gencive hypertrophique ont été rapportées de façon anecdotique.

3.3.10. Particularités morphologiques

Les patients présentant une invdupdel(8p) peuvent présenter des particularités morphologiques, peu spécifiques. Certaines caractéristiques faciales peuvent être subtiles à la naissance ou se développer au cours de la première année de vie. Chez les adultes, ces traits sont souvent moins prononcés. Les principales particularités comprennent :

- Un front proéminent avec parfois des bosses, une plagiocéphalie, un visage rond ou carré et une microrétrognathie ;
- Un hypertélorisme, une énoptalmie et parfois la présence d'un pli épicanthique ;
- Une grande bouche (macrostomie) et une lèvre supérieure fine ;
- Une macrotie ;
- Des narines antéversées ;
- Des cheveux secs et bouclés avec tempes dégarnies.

3.3.11. Confirmation diagnostique

Le diagnostic d'invdupdel(8p) est confirmé par les examens cytogénétiques : analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), associés à un caryotype et une analyse en FISH (Hybridation par Fluorescence in situ). Ces analyses révèlent une délétion terminale 8p, associée à une duplication inversée interstitielle 8p.

L'invdupdel(8p) est homogène (c'est-à-dire présente dans toutes les cellules) dans la majorité des cas et rarement en mosaïque (c'est-à-dire présente dans certaines cellules, tandis que les autres cellules ont une formule chromosomique normale).

3.3.12. Diagnostic différentiel

De manière générale, les patients porteurs d'une invdupdel(8p) présentent des similarités avec les personnes présentant d'autres anomalies du chromosome 8 :

- La duplication du bras court du chromosome 8, pouvant se manifester en général par une hypotonie néonatale, un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, une agénésie du corps calleux et des malformations cardiaques ;
- La trisomie 8 en mosaïque : les patients présentent une DI variable, légère/modérée ou sévère, une agénésie du corps calleux ou d'autres anomalies du développement cérébral et une morphologie comprenant hypertélorisme et anomalies dentaires. Des plis palmaires et plantaires profonds, capitonés, ainsi que des malformations osseuses sont décrits.

Plusieurs autres syndromes génétiques associant une DI, des particularités morphologiques avec ou sans une anomalie du corps calleux peuvent être évoquées chez des patients porteurs d'une invdupdel(8p). On peut en particulier citer :

- Le syndrome de Mowat-Wilson, lié à une anomalie dans le gène *ZEB2*, associant DI, malformations cérébrales avec anomalie du corps calleux, malformations cardiaques, génito-urinaires et ophtalmologiques, mais dont la dysmorphie est différente ;
- Le syndrome de Pitt-Hopkins, lié à des mutations du gène *TCF4*, qui associe un retard des acquisitions avec DI, une épilepsie et parfois une anomalie du corps calleux ;
- Le syndrome de Vici, liée à une mutation dans le gène *EPG5*, associant DI, anomalie du corps calleux, hypotonie et cataracte.

3.3.13. Recherche de contre-indications au traitement

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun traitement spécifique. La prise en charge est symptomatique, et s'adapte aux besoins de chaque patient. Les contre-indications de tout nouveau traitement (traitements psychotropes, antiépileptiques en particulier) doivent être recherchées en amont de sa prescription.

3.3.14. Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic

Lors du diagnostic d'invdupdel(8p), le bilan initial s'efforcera de rechercher les atteintes fréquentes et les complications associées à ce syndrome. Ce bilan dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic, des examens déjà réalisés, et permettra d'adapter sa prise en charge et son suivi médical.

Organe ou système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Neurologique	Évaluation du développement psychomoteur	Évaluation motrice, adaptative, cognitive et du langage Évaluation en psychomotricité, orthophonie, ergothérapie Évaluation neuropsychologique pour orientation de la prise en charge et adaptation scolaire
	Recherche de crises convulsives	Interrogatoire IRM cérébrale systématique EEG si suspicion d'épilepsie Consultation par neurologue ou un neuropédiatre
	Recherche de spasticité	Examen clinique Consultation MPR si nécessaire
	Recherche de troubles du sommeil	Consultation en centre spécialisé du sommeil et polysomnographie si nécessaire
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque	Auscultation lors de l'examen clinique Consultation de cardiologique avec échographie cardiaque systématique
Ostéo-articulaire	Recherche d'anomalie articulaire ou de scoliose	Examen clinique Radiographie de rachis si nécessaire Consultation orthopédique si nécessaire
Digestive	Évaluation des troubles de l'oralité	Interrogatoire, courbe de croissance staturopondérale Évaluation par un orthophoniste ou psychologue ou psychomotricien spécialisé si nécessaire Evaluation des apports énergétiques avec un diététicien Consultation avec un gastroentérologue ou un gastropédiatre si nécessaire
	Recherche de reflux gastro-œsophagien	Interrogatoire, pH-métrie des 24h en cas de suspicion de reflux non extériorisé, Consultation avec un gastroentérologue ou un gastropédiatre si nécessaire
	Recherche d'une constipation	Interrogatoire Consultation un gastroentérologue ou un gastropédiatre si nécessaire
	Développement staturo-pondéral	Mesure taille, poids, périmètre crânien Courbes de croissance Evaluation des apports énergétiques et nutritionnels avec un diététicien
Uro-génital	Recherche d'un hypospadias et/ou d'une cryptorchidie Recherche d'une anomalie rénale	Examen clinique Échographie abdomino-rénale systématique
Ophthalmologique	Recherche d'un strabisme, d'un trouble visuel, voire d'une malformation oculaire	Consultation d'ophtalmologie systématique
ORL	Recherche d'une hypoacousie	Consultation ORL avec audiogramme systématique
Cavite buccale	Recherche d'anomalies dentaires, de mal-implantation dentaire, de caries	Examen clinique Consultation dentaire Consultation orthodontique si nécessaire

3.3.15. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté, en prenant suffisamment de temps, et de préférence en présence des deux parents ou des tuteurs/représentants légaux du patient.

Si le prescripteur de l'analyse chromosomique (caryotype/ACPA) n'est pas lui-même expert des anomalies chromosomiques, il pourra s'associer à un généticien clinicien ou à un cytogénéticien pour cette consultation et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmière, etc...).

L'annonce comprendra l'information concernant :

- Le diagnostic et des différents résultats biologiques ;
- La maladie, ses principaux symptômes et complications ;
- La nécessité d'un suivi régulier ;
- La prise en charge envisagée ;
- Le mode de transmission et le conseil génétique.

La présence d'une psychologue est essentielle, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après ou dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique doit être proposée.

Les coordonnées d'associations de patients peuvent être remises à la famille.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100 % et d'une reconnaissance de son handicap auprès de MDPH, ces démarches devront être faites. En effet, d'une part les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation pourront être remboursés par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). D'autre part, le patient et sa famille pourront bénéficier de prestations complémentaires par la MDPH.

3.3.16. Conseil génétique

Dans la très grande majorité des cas, l'invdupdel(8p) est de survenue sporadique ou *de novo*.

Une inversion paracentrique polymorphe est retrouvée chez un parent lorsqu'elle est recherchée. Cette inversion est asymptomatique et fréquente, présente chez environ 25 et 30 % des personnes d'origine européenne et japonaise respectivement. Dans les rares cas d'invdupdel(8p), cette inversion paracentrique a fait l'objet d'une recombinaison avec production d'un chromosome dicentrique, qui se divise secondairement aboutissant ainsi à un chromosome monocentrique avec une invdupdel(8p).

L'intérêt clinique d'un diagnostic d'inversion paracentrique est limité, n'ayant pas d'impact sur le conseil génétique : il n'y a donc pas lieu de la rechercher de manière systématique.

De façon plus anecdotique, une famille a été rapportée avec transmission de l'invdupdel(8p) sur deux générations, les individus porteurs ayant une DI légère.

Ainsi, pour un couple ayant eu un enfant porteur d'une invdupdel(8p), il est nécessaire de réaliser un caryotype parental pour vérifier l'absence d'invdupdel(8p) chez un parent pauci-symptomatique. Si ce remaniement est survenu *de novo*, le risque de récurrence est très faible, mais un diagnostic prénatal durant la grossesse peut être proposé. Une procédure de diagnostic préimplantatoire n'est pas proposée à ce jour.

4. Prise en charge thérapeutique et suivi

4.1. Objectifs

En l'absence de traitement spécifique de l'invdupdel(8p), les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Suivi de la trajectoire neurodéveloppementale, mise en place précoce de mesures de rééducation et réadaptation (orthophonie avec mise en place de stratégies de communication alternative et augmentée si nécessaire, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthoptiste si besoin) ;
- Dépistage et prise en charge des complications neurologiques (spasticité, épilepsie) et des troubles du comportement, y compris les TSA ;
- Dépistage et prise en charge des malformations cardiaques, uro-génitale et ostéo-articulaires (déjà connues ou objectivées lors du bilan initial de la pathologie) ;
- Dépistage et prise en charge des déficits sensoriels (visuel et auditif) et des anomalies dentaires ;
- Suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale ;
- Coordination du suivi médical et de la prise en charge paramédicale ;
- Information de la famille sur l'évolution des connaissances.

4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

Professionnel médical	Rôle dans la prise en soins
Médecin généraliste ou pédiatre	<p>Coordination conjointe avec le centre de référence ou de compétence Mise en place et renouvellement des mesures médico-administratives, de rééducation, de réadaptation et de traitement Dépistage des anomalies pouvant apparaître lors du suivi et demande d'exploration ou adressage en consultation spécialisée Prévention et mise en place des premiers soins des complications liées à la pathologie Suivi médical habituel du patient : suivi du développement psychomoteur et de la croissance statur pondérale, suivi de la scolarité, application du programme vaccinal</p>
Généticien clinicien	<p>Diagnostic Coordination du suivi du patient Conseil génétique, Organisation du diagnostic prénatal Dépistage des apparentés à risque si nécessaire Information de la famille de l'évolution des connaissances sur la maladie</p>
Cytogénéticien	<p>Diagnostic chromosomique Conseil génétique, si nécessaire</p>
Neuropédiatre ou neurologue	<p>Dépistage et prise en charge de l'épilepsie, de la spasticité et d'éventuelles autres complications neurologiques. Mise en place et coordination de la rééducation Suivi du développement psychomoteur et de la scolarité</p>
Psychiatre ou Pédopsychiatre	<p>Prise en charge des troubles du comportement et/ou des troubles du spectre autistique</p>
Cardiologue	<p>Prise en charge et suivi des malformations cardiovasculaires</p>
Chirurgien cardiaque	<p>Prise en charge et suivi des malformations cardiaques si nécessaire</p>
Gastro-entérologue	<p>Prise en charge et suivi du reflux gastro-œsophagien et œsophagite, des troubles de l'oralité et des troubles du transit si nécessaire</p>
Chirurgien viscéral	<p>Prise en charge et suivi du reflux gastro-œsophagien et des troubles de l'oralité si nécessaire</p>
Néphrologue ou Urologue	<p>Prise en charge et suivi des anomalies urinaires, rénales et génitales</p>
Ophthalmologue	<p>Dépistage d'un trouble visuel ou d'une malformation oculaire éventuelle Prise en charge et suivi des anomalies ophtalmologiques</p>
ORL	<p>Dépistage d'une déficience auditive éventuelle Prise en charge et suivi des otites moyennes séreuses et suivi des surinfections ORL</p>
Stomatologue, Dentiste, Orthodontiste	<p>Prise en charge et suivi des anomalies dentaires Dépistage systématique et prise en charge des caries</p>
Orthopédiste	<p>Prise en charge et suivi des anomalies ostéoarticulaires, de la scoliose, des pieds-bots Lutte contre les déformations</p>
MPR	<p>Lutte contre la spasticité Mise en place de moyens d'adaptation et de rééducation en fonction de la sévérité des atteintes neurologique et orthopédique et de leurs répercussions fonctionnelles</p>

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Professionnel paramédical	Rôle dans la prise en charge
Kinésithérapeute	Prise en charge et prévention de diverses complications orthopédiques
Psychomotricien	Rééducation des troubles posturo-moteurs et des troubles de l'oralité
Ergothérapeute	Adaptation de l'environnement du patient, aide à l'autonomie, apprentissage des outils CAA/ordinateur
Diététicien	Prise en charge des apports énergétiques, adaptation des textures, adaptation de la nutrition entérale le cas échéant
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité (action sur les aspects sensoriels et moteurs) Prise en charge des troubles du langage, mise en place précoce de moyens de communication alternative et augmentée, travail du développement du langage oral en parallèle
Psychologue	Prise en charge des troubles du comportement et/ou des troubles du spectre autistique
Neuropsychologue	Évaluation du profil neurocognitif, conseils d'adaptation des aides et de la rééducation
Assistante sociale	Aide le patient et la famille pour la constitution ou la régularisation des dossiers administratifs permettant l'obtention des prestations sociales et reconnaissance des droits liés au handicap/ santé du patient (AEEH, AAH, PCH, aidant familiale, ALD...) Aide à la poursuite des soins et de l'accompagnement médico-social

4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique dans l'invdupdel(8p). La prise en charge est symptomatique. Les thérapeutiques éventuellement nécessaires sont utilisées dans le cadre de l'indication et les conditions d'utilisation déjà prévues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les protocoles chirurgicaux des malformations observées dans l'invdupdel(8p) et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux de la population générale.

En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales envisagées devront faire l'objet d'une discussion déontologique pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du (des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multiviscérale ou un polyhandicap.

4.4. Développement cognitif, comportement et troubles neurologiques

- Développement psychomoteur, comportement

Le suivi neurodéveloppemental doit être au minimum annuel pour les enfants.

À chaque consultation annuelle, le clinicien évaluera la nécessité d'examens complémentaires à visée neurologique (électroencéphalogramme, IRM cérébrale, etc.) notamment du fait de la possibilité d'apparition d'une épilepsie. Le repérage des troubles du neurodéveloppement est essentiel afin de mettre en place une rééducation précoce, selon les recommandations de la HAS disponibles sur le site : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque

Des évaluations neurodéveloppementales par des médecins spécialisés et des professionnels paramédicaux aideront à définir les méthodes de rééducation et les aménagements éducatifs nécessaires aux patients.

L'atteinte du langage orale étant constante, elle doit faire l'objet d'une rééducation orthophonique précoce. Un bilan ORL permet de s'assurer de l'absence de facteur aggravant. Le recours à des dispositifs permettant une communication alternative et augmentée (CAA) doit être envisagée précocement (PECS, Makaton, Langue des Signes Française, Langue des Signes partielle, etc...). La CAA permet d'améliorer les compétences réceptives de l'enfant, avec un impact bénéfique sur la gestion de la frustration et des troubles du comportement. La CAA proposée pourra être multimodale (signes, pictogrammes, langage oral), de manière indépendante à une prise en charge orthophonique et d'un travail sur la mise en place d'un langage oral.

- Troubles du comportement, TSA

Une évaluation pédopsychiatrique, notamment avant d'entrer en milieu scolaire, peut être nécessaire pour détecter les troubles du comportement et rechercher un trouble du spectre autistique, si nécessaire en lien avec un Centre de Ressource Autisme.

En cas de modification aiguë du comportement, une cause somatique pouvant s'accompagner de douleurs est à rechercher en premier lieu (RGO, douleur dentaire, OMA, fécalome...). En l'absence de langage, les grilles d'évaluation de la douleur de Pédiadol ou San Salvador seront utiles pour évaluer la douleur (cf. Annexe 4).

Selon le contexte et les recommandations de l'équipe, l'âge d'apparition des troubles du comportement, leur diagnostic, le CRMR d'expression psychiatrique d'apparition précoce de la Filière de santé DéfiScience peut être recommandé et se coordonnera avec le CRMR du neurodéveloppement de la même filière. En fonction du trouble, les thérapies comportementales, cognitives, cognitivo-comportementales, la remédiation cognitive ou les techniques de type ABA pourront être une aide.

- Scolarité

Le degré de retard psychomoteur ou de DI étant variable, la scolarisation de chaque enfant est à adapter en fonction de ses besoins et de ses capacités, évaluées notamment grâce à un bilan psychométrique. Une inclusion en milieu ordinaire est possible pour certains enfants en fonction de la sévérité de leur atteinte et de l'adaptabilité du milieu scolaire. Le recours à une aide humaine de type accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) est souvent profitable et la demande doit être anticipée auprès de la MDPH. Une réunion avec la future équipe éducative, le médecin scolaire ou l'infirmière, l'enseignant référent et les parents est utile pour déterminer les besoins de l'enfant.

En fonction des capacités cognitives de l'enfant, le parcours scolaire pourra être adapté vers :

- Une poursuite de la scolarité en milieu ordinaire avec aide humaine de l'AESH, avec si besoin des aménagements de l'emploi du temps et des fournitures scolaires, dans le cadre d'un Plan Personnalisé de Scolarisation (PPS) ;
- Une orientation vers une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS) avec si besoin AESH et PPS ;
- Une orientation vers un institut médico-éducatif (IME), ce qui est le cas pour la majorité des enfants atteints d'invdupdel(8p)
- Une orientation vers une unité d'enseignement externalisé (UEE), tel qu'un EEAP (établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés).

Concernant le suivi et la prise en charge, il existe différentes structures de proximité en fonction des âges. En CAMSP, la prise en charge peut être poursuivie jusqu'à l'âge de 6 ans, puis un relais devra être pris par un SESSAD, un CMP, un CMPP ou une structure équivalente. La notification d'orientation vers une telle structure doit être anticipée et demandée auprès de la MDPH. Si une orientation en IME est envisagée, la prise en charge rééducative pourra y être mise en place.

Une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques tout au long de l'enfance, de l'adolescence et comme à l'âge adulte est nécessaire pour permettre une progression dans les apprentissages.

- Épilepsie

La survenue d'une épilepsie est fréquente dans l'invdupdel(8p) et doit être explorée en milieu spécialisé (neuropédiatrie ou neurologie). Le traitement et le suivi doivent être mis en œuvre selon les recommandations des spécialistes en fonction du type de crise observé et des résultats des explorations complémentaires réalisées lors du bilan initial. Il n'existe pas de spécificité du traitement médical lorsqu'une épilepsie survient.

En cas d'aggravation d'une épilepsie initialement stable sous traitement, il faut rechercher un facteur déclenchant tel une douleur (constipation, douleur orthopédique, douleur dentaire, RGO), une infection (urinaire, OMA...), un trouble du sommeil, un changement du transit, une prise de poids récente, ou une mauvaise observance du traitement.

Une crise d'épilepsie doit être évoquée chez un patient en cas de régression des aptitudes motrices, des facultés cognitives ou l'apparition de troubles du comportement, même chez un patient n'ayant jamais fait de crise d'épilepsie.

- Spasticité et raideur articulaire

La spasticité et la raideur articulaire surviennent fréquemment chez les patients avec syndrome d'invdupdel(8p). Elles peuvent entraîner des douleurs, des difficultés à positionner le patient et une perte des acquisitions motrices.

Une prise en charge préventive et une lutte contre ces complications doivent être mises en place (kinésithérapie, attelles). Le recours à des traitements myorelaxants ou à l'injection localisée de toxine botulique peut être nécessaire.

Une consultation auprès d'un médecin MPR ou d'un orthopédiste est à prévoir.

L'avis de l'ergothérapeute pour les gestes du quotidien est également importante pour adapter l'environnement quotidien du patient.

- Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil doivent être systématiquement recherchés et dépistés (interrogatoire médical, questionnaire aux aidants). En cas de troubles du sommeil (retard à l'endormissement, réveils nocturnes) un traitement par mélatonine à libération prolongée peut être utile.

L'interrogatoire doit rechercher des apnées du sommeil et en fonction, envisager une orientation vers une consultation spécialisée dans un centre du sommeil. En cas d'apnées du sommeil avérées et sévères, une ventilation nocturne à pression positive pourra être prescrite par le médecin spécialiste.

4.5. Malformations cardiaques

Si une malformation cardiaque congénitale est présente, la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse) ne diffère pas des protocoles habituellement appliqués pour la même indication dans la population générale. Le suivi chirurgical et cardiologique se fait à un rythme décidé par les praticiens spécialisés. Si le patient ne présentait pas de malformation cardiaque lors du bilan diagnostique, aucun suivi systématique ne sera nécessaire en l'absence d'apparition de symptômes.

4.6. Problèmes orthopédiques/ostéo-articulaires

La statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale à la recherche d'une scoliose. Le traitement ne diffère pas de celui de la population générale en tenant compte de la réduction de mobilité du patient.

Afin de prévenir un risque de fractures, l'apport calcique dans l'alimentation du patient doit être régulier et suffisant. Une supplémentation en vitamine D est indiquée comme chez tous les enfants.

Une activité physique régulière et adaptée doit être pratiquée pour assurer une densité osseuse suffisante.

4.7. Problèmes digestifs

- Reflux gastro-œsophagien

Il n'est pas nécessaire de réaliser d'examen complémentaires en cas de RGO extériorisé et en particulier de vomissements. En revanche, en cas de RGO non extériorisé, son diagnostic doit passer par la réalisation d'une pH-métrie des 24h avant de l'authentifier et débuter un traitement médicamenteux.

La prise en charge du RGO n'est pas spécifique au syndrome et repose sur des mesures simples (épaississement de l'alimentation, bon positionnement pendant les repas et en post-prandial) et les traitements médicamenteux symptomatiques habituels (inhibiteurs de la pompe à proton principalement). Si le patient présente un RGO compliqué (œsophagite, pneumopathies d'inhalation) et non contrôlé par les mesures classiques, la réalisation d'une fundoplicature de Nissen peut être discutée.

- Troubles de l'oralité

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être mise en place en cas de trouble de succion-déglutition et/ou de troubles de l'oralité.

Le recours à une nutrition entérale par sonde naso-gastrique peut s'avérer nécessaire de façon transitoire en cas de retentissement sur la croissance staturopondérale. Certains patients pouvant présenter des difficultés alimentaires prolongées (> 6 mois), le recours à une nutrition entérale par gastrostomie peut être nécessaire afin d'éviter le maintien prolongé de la sonde naso-gastrique qui a un impact négatif sur l'oralité. L'indication de ce type de dispositif doit être discutée avec les acteurs de la prise en charge du patient (gastroentérologue, cardiologue, neuropédiatre, etc...). Elle n'est pas spécifique et dépend de l'importance des difficultés alimentaires, de la dépendance du patient à la nutrition entérale par la sonde naso-gastrique et au risque de fausses routes lors de l'alimentation orale.

En cas de troubles de l'oralité associés à un reflux gastro-œsophagien sévère et non contrôlé, la réalisation d'une fundoplicature de Nissen dans le même temps opératoire que la pose de gastrostomie peut être parfois discutée.

- Constipation chronique

La prise en charge de la constipation repose en premier sur des mesures hygiéno-diététiques simples (ajout de fibres dans l'alimentation, hydratation). En cas de constipation persistante, le recours aux traitements médicaux de type laxatifs (macrogol, PEG) est nécessaire en raison de l'impact négatif de la constipation sur les prises alimentaires. Le traitement doit être prolongé (au moins 1 mois) afin d'éviter les récurrences sources d'inconfort. Le recours aux lavements ou suppositoires doit rester exceptionnel. Une attention particulière sera donnée aux traitements ayant pour effet secondaire de ralentir le transit (psychotropes, ...).

4.8. Problèmes génito-urinaires

Certains patients présentent des anomalies mineures tels hydronéphrose, hypoplasie rénale et rein en fer à cheval. Il importe d'en faire le diagnostic, bien qu'une simple surveillance soit généralement suffisante, et leur traitement n'est pas spécifique.

En cas de malformation génitale (hypospadias...), un avis chirurgical est indispensable.

4.9. Troubles de la croissance

Les troubles de l'oralité dans les premiers mois de vie peuvent impacter négativement la croissance et doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Les patients présentent souvent un poids et une taille inférieurs à la moyenne des enfants de leur âge. De manière générale, la croissance staturo-pondérale doit être suivie régulièrement (au minimum tous les 3 mois avant l'âge d'un an, puis tous les 6 mois). Le poids, la taille et le périmètre crânien doivent être reportés sur les courbes de croissance du carnet de santé. En cas de ralentissement et/ou cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, un bilan est nécessaire pour en rechercher la cause et la traiter. Une évaluation diététique afin d'optimiser les apports caloriques et nutritionnels doit être systématique en cas de croissance anormale.

4.10. Troubles sensoriels

Le diagnostic de troubles sensoriels associés est d'autant plus important dans le contexte de retard de développement. Leur prise en soin est symptomatique et le rythme de suivi déterminé par le médecin spécialiste.

Une consultation ophtalmologique annuelle de dépistage est recommandée. Du fait de la fréquence des anomalies de réfraction et du strabisme, un examen sous

atropine, par un ophtalmo-pédiatre, doit être réalisé systématiquement au moins une fois et le plus tôt possible.

Un test de l'audition doit être réalisé lors du bilan initial puis peut être réalisé au cours du suivi en cas de suspicion de perte d'acuité auditive.

4.11. Prise en charge et suivi stomatologique

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des 1^{ères} dents.

Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries. Une prévention, selon le contexte propre à chacun, peut être faite (pose d'un vernis fluoré).

Celle-ci peut être fait dans un cabinet dentaire standard. Pour certains patients, un recours à des professionnels habitués à l'accueil et aux soins de patients atteints de handicap, et la possibilité de sédation consciente de type MEOPA motivent des soins en centre hospitalier, en cabinet dentaire habilité, ou dans un des réseaux handidents www.soss.fr/les-reseaux-en-france (quelques exemples : Handident Hauts de France, Handident PACA, RhapsolleDeFrance).

4.12. Rythme et contenu des consultations

Professionnels	0-2 ans	Durant l'enfance	Adulte
Médecin généraliste ou pédiatre	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) Surveillance de la croissance et dépistage des troubles de l'oralité Courbes de croissance Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Recherche d'anomalie orthopédique Programme vaccinal Évaluation du développement psychomoteur Recherche de l'épilepsie	Examen clinique systématique annuel Courbes de croissance Dépistage de scoliose Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Programme vaccinal Évaluation du développement psychomoteur et de la scolarité Recherche de l'épilepsie	Examen clinique systématique annuel Surveillance du poids Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil, Programme vaccinal Recherche de l'épilepsie
Généticien	Consultation de suivi annuelle Examen clinique complet Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des référents Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances Conseil génétique	Consultation de suivi annuelle Examen clinique complet Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des référents Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances Conseil génétique	Consultation de suivi annuelle Examen clinique complet Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des référents Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances Conseil génétique
Neuropédiatre	Consultation de suivi annuelle, à adapter en fonction des symptômes - suivi du développement psychomoteur - prescription et adaptation de la rééducation - recherche et traitement de l'épilepsie	Consultation de suivi annuelle - suivi du développement psychomoteur et de la scolarité - prescription et adaptation de la rééducation - recherche et traitement de l'épilepsie	Relais structure adulte (généticien/neurologue) Consultation de suivi tous les 2 à 3 ans, à adapter en fonction des besoins - surveillance du poids - surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil, - programme vaccinal - recherche de l'épilepsie
Cardiologue	Si cardiopathie, à adapter en fonction des symptômes	Si cardiopathie, à adapter en fonction des symptômes	Si cardiopathie, à adapter en fonction des symptômes
Orthopédiste	Si anomalie orthopédique	Si anomalie orthopédique	Si anomalie orthopédique
MPR	Si besoin	Si besoin	Si besoin
Gastro-entérologue et diététicien	Si difficultés alimentaires, troubles de l'oralité, ralentissement ou cassure de la courbe de croissance, constipation, reflux gastro-œsophagien	Si difficultés alimentaires, troubles de l'oralité, ralentissement ou cassure de courbe de croissance, constipation, reflux gastro-œsophagien	Si perte de poids, reflux gastro-œsophagien, constipation
Ophthalmologue	Examens systématiques - en période néonatale - à 9 mois	Examens systématiques - à 2 ans 1/2 - à 6 ans	Si besoin
ORL	Examen systématique au diagnostic puis si besoin - dépistage et traitement des otites - audiogramme		Si besoin
Dentiste	Examen systématique dentaire Surveillance de l'éruption	Examen systématique annuel	Examen systématique annuel
Psychiatre ou Pédopsychiatre, Néphrologue, Endocrinologue, autres	Si besoin	Si besoin	Si besoin

4.13. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Dans le syndrome d'invdupdel(8p), elle ne comporte pas de spécificité par rapport aux autres pathologies développementales incluant une DI, un risque orthopédique, des difficultés d'alimentation, etc (cf. « Déficiences Intellectuelles, Synthèse et Recommandations », Expertise Collective, Les éditions Inserm, 2016).

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider les patients et leurs familles à :

- Comprendre la maladie ;
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre ;
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion des crises d'épilepsie, des situations d'inconfort ;
- Éviter certaines complications ;
- Maîtriser les gestes techniques (nutrition entérale par sonde ou gastrostomie, gestion des crises d'épilepsie, hygiène dentaire et autres) liés à la prise en charge de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe.

4.14. Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades, les regroupements de familles sur les réseaux sociaux, sont des partenaires incontournables des Centres de Référence ou de Compétence Maladies Rares. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation, de prodiguer des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.

Elles concourent à renforcer et à aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets « d'intérêt » majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles, mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Solveig HEIDE, Service de génétique clinique, CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », APHP. Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris
Contact : solveig.heide@aphp.fr

Ce travail a été soutenu par la filière Défiscience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Solveig HEIDE, Département de génétique, APHP Sorbonne

Dr Anna GERASIMENKO, Département de génétique, APHP Sorbonne

Pr Béatrice DUBERN, gastropédiatrie, APHP Sorbonne

Dr Stéphanie VALENCE, neuropédiatrie, APHP Sorbonne

Pr Jean-Pierre SIFFROI, cytogénétique, APHP Sorbonne

Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, association VALENTIN-APAC

Mme Jennifer M REYES, association « la maison 8p »

Groupe de relecture (par ordre alphabétique)

Dr Yline CAPRI, Département de génétique, APHP Nord-Hôpital Robert Debré

Mme Barbara CHIARONI, Neuropsychologue, Département de génétique, APHP Sorbonne

Dr Jamal GHOU MID, Génétique clinique, CHR de Lille

Mme Lauryne KOBLY, Assistante Sociale, Département de génétique, APHP Sorbonne

Dr Cyril MIGNOT, Génétique clinique, Département de génétique, APHP Sorbonne

Dr Pauline PARISOT, Cardiologie pédiatrique, APHP Sorbonne

Dr Laurent PASQUIER, Génétique clinique, CRDI Rennes

Pr Damien SANLAVILLE, Service de Génétique, CHU de Lyon

Références bibliographiques (cf Argumentaire)

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration de ce PNDS et comportant l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Liste des Centres de référence

Centres de référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif APHP Pitié-Salpêtrière, PARIS

Dr Delphine HERON

CR constitutif Hospices Civils de LYON

Pr Vincent DES PORTES

CR constitutif APHM de Marseille

Pr Mathieu MILH

CR constitutif APHP Trousseau, PARIS

Dr Stéphanie VALENCE

CR constitutif APHP Necker, PARIS

Pr Nadia Bahi Buisson

CR constitutif CHU de DIJON

Pr Christel THAUVIN-ROBINET

CR constitutif APHP Necker, PARIS

Dr Marlène RIO

CR constitutif APHP Robert Debré, PARIS

Dr David GERMANAUD

CR constitutif CHRU de BREST

Dr Sylviane PEUDENIER

CR constitutif CHU de RENNES

Dr Laurent PASQUIER

CR constitutif CHU de STRASBOURG

Dr Salima EL CHEHADEH

Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence CHU TOURS
Pr Annick TOUTAIN

Centre Compétence APHP Kremlin
Bicêtre, PARIS

Dr Anya ROTHENBUHLER PEN

Centre Compétence CHU LILLE

Dr Audrey RIQUET

Centre Compétence CHU AMIENS

Pr Patrick BERQUIN

Centre Compétence CHU de BESANCON

Dr Elise BRISCHOUX-BOUCHER

Centre Compétence CHU NANCY

Dr Laetitia LAMBERT

Centre Compétence CHU NANTES

Dr Bertrand Isidor

Centre Compétence CHU NICE

Dr Fabienne GIULIANO

Centre Compétence CHU POINTE A
PITRE

Dr Marilyn LACKMY PORT LIS

Centre Compétence CHU REIMS

Pr Nathalie BEDNAREK

Centre Compétence CHU TOULOUSE

Dr Caroline KARSENTY

Centre Compétence CHU de BORDEAUX

Pr Cyril GOIZET

Centre Compétence CHU MONTPELLIER

Dr Philippe MEYER

DéfiScience - Filière de santé maladies
rares du développement cérébral et
déficience intellectuelle -

<http://www.defiscience.fr>

Annexe 3. Bilan socio-administratif

Aide financière – 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. Les demandes sont à renouveler 6 mois avant pour éviter toute rupture de droits, 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 est possible.

Le certificat médical rédigé par le médecin référent d'un CRMR (ou par le médecin traitant ou les deux), est essentiel pour l'octroi des droits en termes de prise en charge paramédicale, médicosociale, scolaire, professionnelle, de lieu de vie, voire de protection du majeur accompagne les dossiers de demande.

Avant l'âge de 20 ans

Les parents sont chargés de demander l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH), la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH, ou l'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).

- Il existe trois types de cartes mobilité inclusion (CMI) attribuées par la MDPH : priorité et stationnement à partir de 50 % du taux du handicap et celle d'invalidité à partir de 80 %.
- Il existe une attribution particulière, appelée "complément AEEH". Cette attribution n'est pas automatique mais peut être perçue par les patients et les familles des dépenses particulières ou d'un impact sur la vie professionnelle (protection urinaire, réduction du temps de travail). L'AEEH **avec complément** et la PCH ne sont pas cumulable et la famille doit choisir entre l'AEEH avec complément et la PCH ; et quel que soit ce choix, elle peut demander l'aide à l'aménagement du logement, du véhicule, et le surcoût lié au transport. On peut y ajouter les demandes d'orientation scolaire et de structure médicosociale. L'aide d'une assistante sociale est fondamentale pour faire reconnaître ses droits.
- L'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH.
- À partir de l'âge de 18 ans, il est nécessaire de questionner avec la famille, 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 l'âge de 20 ans

On anticipera 9 à 12 mois avant le passage à l'âge adulte, qui est fixé à 20 ans pour la MDPH. Les parents ou le tuteur ou le curateur sont chargés de demander l'Allocation adulte handicapé (AAH), PCH et CMI. **Attention** : si le jeune bénéficiait de l'AAEH, les critères d'attribution de l'AAH ne sont pas les mêmes. Il faut une reconnaissance du handicap égale ou supérieur à 80% ou une reconnaissance d'une restriction durable pour l'accès à l'emploi.

Il existe des services soutenant l'accès à l'autonomie : service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) ou service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS). La MDPH évaluera l'orientation professionnelle vers le milieu ordinaire ou adapté : établissement et service d'aide par le travail (ESAT) ou entreprise adaptée (EA) ou milieu ordinaire. La reconnaissance qualité de travailleur handicapé (RQTH) est à demander parfois avant 20 ans en cas de stage, alternance, etc. Si aucun diplôme n'a pu être obtenu, ou que celui-ci ne correspond pas au handicap de la personne, une évaluation en centre de reclassement professionnel pourra être faite (CRP). Avec l'inscription à Pôle Emploi, CAP emploi et l'Emploi Accompagné (notification MDPH) aident la personne handicapée à trouver un travail ou formation qualifiante.

En cas d'incapacité au travail, la personne sera orientée vers un foyer de vie ou un foyer occupationnel, ou un foyer d'accueil médicalisé (FAM), ou en maison d'accueil spécialisée (MAS). Le certificat médical rédigé par le médecin traitant ou le médecin référent accompagne les dossiers de demande.

Une assistante sociale est indispensable pour aider dans les demandes ainsi que les « équipes relais handicap rares » si besoin. 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 ».

Autres ressources :

- 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 2021 – mise à jour annuelle.: www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf ;
- Les ERHR : www.gnchr.fr/ ;
- Les communautés 360 : www.cnsa.fr/grands-chantiers/communautes-360 ;
- Les 19 plateformes d'expertises maladies rares et les 4 en milieu ultramarins : www.remarares.re/wp-content/uploads/2022/01/Annuaire-PEMR-PCOM-.pdf ;
- Les 2 réseaux d'aide :

- PRIOR région Pays de la Loire : prior-maladiesrares.fr ;
- Maladies Rares en Occitanie : www.maladies-rares-occitanie.fr ;
- Les pôles de compétences et de prestations externalisées (PCPE) : https://handicap.gouv.fr/IMG/pdf/livret_pcpe-2.pdf ;

Annexe 4. Évaluation 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.

Évaluer 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 porteurs d'une microdélétion invdupdel(8p). 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.

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.

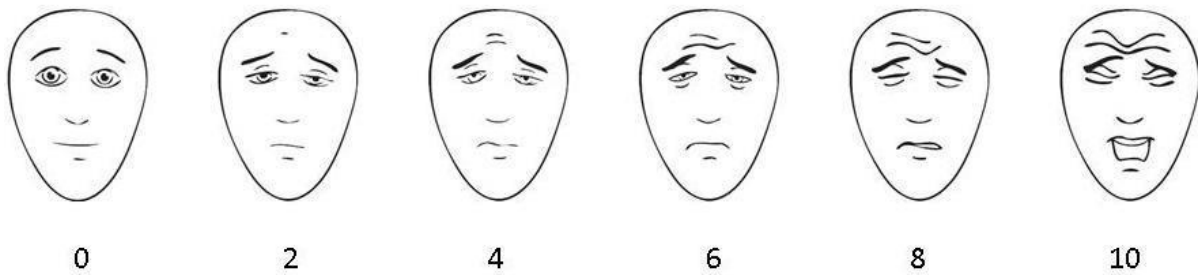
À partir de 4 ans, on peut utiliser :

- **Echelle des 6 visages : FPS-R (Faces Pain Scale - Revised).**

Cette échelle peut également être utilisée par certains patients dys-communicants (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

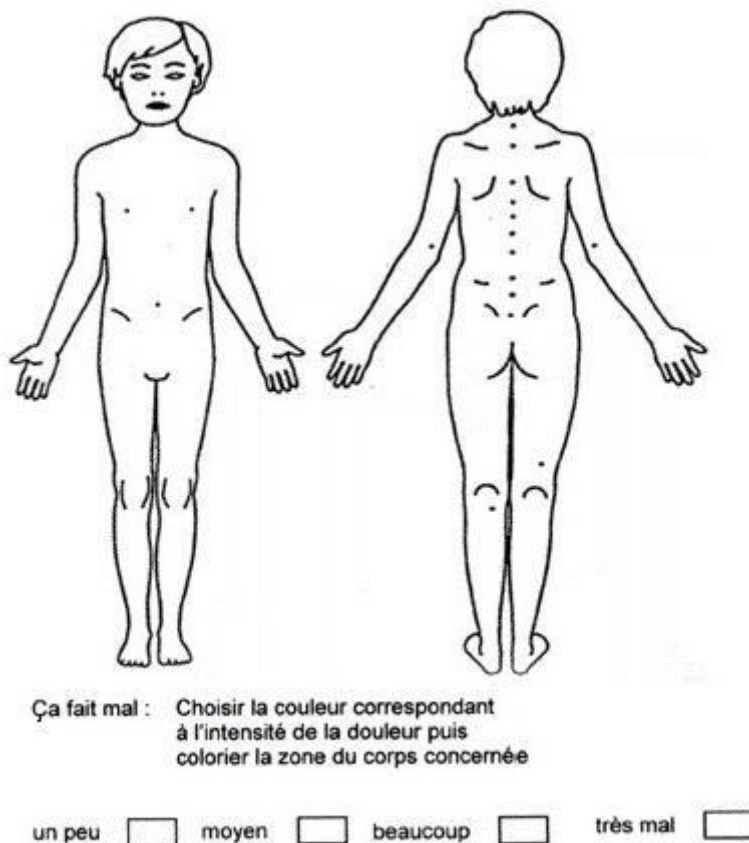
Sources: Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93: 173-83. Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of 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).

- **Schéma du bonhomme**

L'enfant 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 le patient quand il dessine pour qu'il ne colorie que les zones douloureuses. Ce dessin permet parfois de révéler des localisations qui étaient passées inaperçues.



- L'échelle des jetons (poker ships)

Elle est utilisable à partir de 4 ans, mais peu utilisée en France.

À partir de 6 ans (niveau CP) :

- Echelle Visuelle Analogique (EVA)

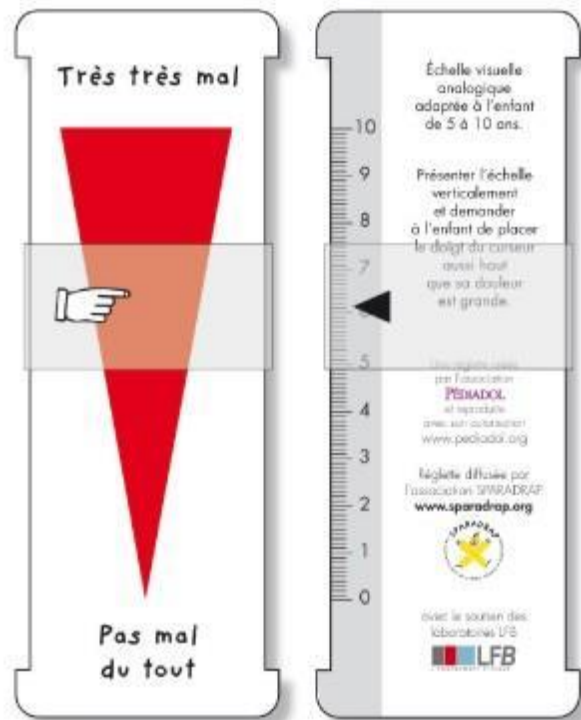
Elle est proposée verticalement. Il faut définir les extrémités basses (pas de douleur ou pas mal du tout) et hautes (douleur très forte ou très très mal) pour que l'enfant comprenne comment situer sa douleur sur l'échelle.

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 simple.

Le seuil de traitement est de 3/10.



© Association SPARADRAP

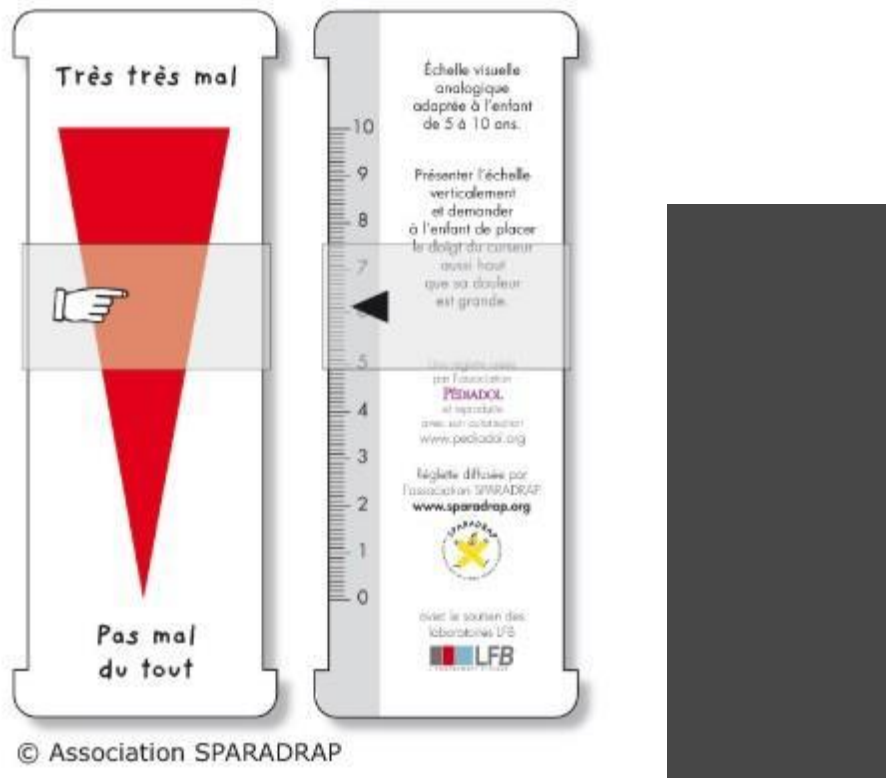
À partir de 10 ans (niveau collègue)

- Échelle 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 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. Échelles d'hétéro-évaluation

Différentes échelles existent en fonction du contexte : douleur aiguë (post-opératoire, affection médicale, douleur provoquée par un soin...) ou prolongée, douleur en réanimation (personne intubée et sédotée), douleur chez la personne en situation de handicap, douleur chez le nouveau-né, douleur en pré-hospitalier ou aux urgences... Toutes ces situations ne seront pas évoquées dans ce texte. Les autres échelles sont consultables sur le site de Pédiadol (www.pediadol.org) ou du Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD - www.cnrdr.fr).



L'hétéro-évaluation nécessite de se référer au comportement habituel d'un enfant du même âge ou au comportement habituel 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. Ces modifications peuvent prendre différents aspects chez le patient polyhandicapé ou ayant des troubles du spectre autistique. Outre les signes habituels de douleur (pleur, faciès douloureux, gémissement, réaction de défense d'une zone douloureuse), on peut observer :


- Une atonie ou une régression psychomotrice (diminution de l'intérêt pour l'environnement, des capacités d'interaction)
- Une auto ou hétéro-agressivité
- Un rire paradoxal
- Une augmentation des mouvements anormaux ou de la spasticité

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

- **EVENDOL (Évaluation 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		Evaluations suivantes					
					Evaluation à l'arrivée		Evaluations après antalgique ³					
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	R	M	R	M	R	M
Expression vocale ou verbale <i>pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal</i>	0	1	2	3								
Mimique <i>a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée</i>	0	1	2	3								
Mouvements <i>s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe</i>	0	1	2	3								
Positions <i>a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile</i>	0	1	2	3								
Relation avec l'environnement <i>peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage</i>	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3								
Remarques	Score total /15											
	Date et heure											
	Initiales évaluateur											

Zd et Zen communication - 01 46 49 96 79 - 06/12

¹Au 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...
²A 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.
³Réévaluer 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 sévél, 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. Pain 2012, 153 : 1573-1582. Contact : elisabeth.loumier-charriere@bct.aphp.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)**

Echelle 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.

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – *[Items modifiés écrits en italique entre crochets]*

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date						
		Heure						
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé : expression d'effroi ou de panique]</i>							
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu <i>[trémulations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trémulations ou sursauts permanents]</i>							
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[moyennement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) : respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i> 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) : retient sa respiration, halète ou inspire profondément : respiration saccadée importante]</i>							
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>							
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à reconforter <i>[frepousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>							
SCORE TOTAL								
OBSERVATIONS								

© 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.

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 surélevées, 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 reconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

Cotez 2 si le patient a besoin d'être reconforté 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.

- **GED-DI (Grille d'Évaluation de la Douleur - Déficience Intellectuelle)**

Utilisable de 3 ans à l'âge adulte pour la douleur des patients ne pouvant s'évaluer ou communiquer verbalement, en relation avec un handicap cognitif, en particulier dans le cadre du polyhandicap. Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel du patient, et est validé en post-opératoire. Elle est cependant un peu longue à remplir (30 items) et est peu utilisée en France. Le seuil thérapeutique est à 6/90 (ou 6/81 en post-opératoire où 3 items d'évaluation sont retirés). Les détails de cette échelle sont consultables sur le site pediadol (www.pediadol.org).

- **DESS (Douleur Enfant San Salvador)**

Elle permet l'évaluation de la douleur des patients polyhandicapés. La cotation est effectuée de façon rétrospective sur 8 heures. La grille est couplée à un dossier de base décrivant le comportement habituel du patient. Ces informations sont obtenues auprès de la personne s'occupant habituellement de l'enfant. À partir de 6/40, la douleur est certaine. Cette grille est particulièrement intéressante pour les structures accueillant des patients polyhandicapés sur le long terme (centre de rééducation, IME, MAS...), qui connaissent bien les comportements habituels des personnes évaluées. Les détails de la grille sont consultables sur le site pediadol (www.pediadol.org).

- **PPP (Pediatric Pain Profile)**

Utilisable de 1 à 18 ans pour toute douleur de la personne avec handicap neurologique sévère ou polyhandicap. L'échelle est destinée en priorité aux personnes délivrant habituellement les soins, en particulier les parents. Un score de base, lorsque l'enfant va bien, est un préalable requis. Le seuil de prescription est de 14/60. Le dossier complet (recueil de base et échelle) est consultable sur le site pediadol (www.pediadol.org).

- **EDAAP (Évaluation de l'expression de la Douleur chez l'Adolescent et l'Adulte Polyhandicapé)**

L'évaluation mesure l'écart entre l'expression habituelle de la personne (état basal) et l'expression perturbée dans l'hypothèse d'une douleur. L'existence d'une douleur sera affirmée pour tout score supérieur ou égal à 7 et confirmée par un retour progressif de l'expression habituelle du patient après prise en soin ou mise en place d'un traitement efficace. Elle est particulièrement adaptée dans les établissements d'accueil au long cours de patients adultes polyhandicapés (MAS en particulier). La grille est consultable sur le site du CNRD.

([https://www.cnr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/12/A1544025616SD_grille%20edaap .pdf](https://www.cnr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/12/A1544025616SD_grille%20edaap.pdf)).

Une version modifiée de cette échelle existe (**EDD** : Évaluation de l'expression de la Douleur chez les personnes dys-communicantes) et est consultable sur le site de

l'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale (<https://www.anp3sm.com/actus/rndsm>).

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

Cette échelle spécifique a été développée récemment pour les personnes atteintes de troubles du spectre de l'autisme et ne pouvant pas s'auto-évaluer. Une douleur est suspectée à partir d'un seuil de 2/6.



Etablissement public de santé
Barthélemy Durand

Mode d'emploi: Répondre à chaque item par OUI ou NON, un TOTAL > 2 OUI fait suspecter une douleur.

ESDDA

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

IDENTIFICATION DE LA PERSONNE EVALUEE

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Date de l'évaluation/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	
Heureh.....	h.....	h.....	h.....	h.....	h.....	h.....	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1. Comportement <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
2. Mimiques et expressions du visage <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
3. Plaintes (cris, gémissements...) <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
4. Sommeil <i>modifié par rapport à l'habitude?</i>														
5. Opposition lors de soins														
6. Zone douloureuse identifiée à l'examen														
TOTAL DE OUI	/6		/6		/6		/6		/6		/6		/6	
Complétée par														

Centre régional douleur et soins somatiques en santé mentale et autisme - Document réalisé par le Dr Isabelle MYTYCH et le Dr Julie RENAUD-MIERZEJEWSKI - version du 31/01/2017

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

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

Adapté de « La Douleur en Question » (SFETD/CNRD). Ed 2018 (chapitre 17 : douleur et santé mentale, pages 95 à 97), https://www.cnr.fr/documents/documentation/fichiers/2018/09/A1537973301SD_17-Chapitre%2017%20-%20Douleurs%20et%20sante%20mentale.pdf

Références bibliographiques

Prise en soin de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : Recommandations AFSSAPS 2009 - Référentiel de pratiques professionnelles : Prise en soin de la douleur post-opératoire ; HAS juin 2005

Évaluation et stratégies de prise en soin de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ; ANAES 2000

Site Pédiadol : www.pediadol.org

Site du CNRD : www.cnr.fr

Annexe 5. Carte d'Urgence

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centre de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du 1er Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le ministère de la Santé. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients.

Il s'agit de cartes personnelles de soins et d'information, distribuées aux patients atteints de maladies rares, pour améliorer la coordination des soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les centres de Référence Maladies Rares.

Elles sont distribuées par les médecins spécialisés des centres maladies rares. Elles sont la propriété du malade.

Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, en synthétisant les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en soin et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous sur

<https://www.filièresmaladiesrares.fr/#carte-hp>.






Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, et synthétisent les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence,
- Les coordonnées du/des médecin(s),
- Les coordonnées du centre qui suit le patient,
- Les principales recommandations de prise en soin en situation d'urgence,
- Les sites et liens d'information utiles.

Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients.

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir l'utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Mme/M. : Tél. :</p> <p>Médecin traitant : Tél. :</p> <p>Centre de suivi : Tél. :</p> <p>Spécialiste référent : Tél. :</p> <p>  </p>	<p> maladies rares CARTE D'URGENCE EMERGENCY CARD</p> <p>En raison d'un syndrome duplication/délétion inversée 8p</p> <p>Nom : Date de naissance :</p> <p>Prénom : /..... /.....</p> <p> Informations 1^{er} urgences : épilepsie, SAOS, RGO, troubles du comportement / autistiques ; malformations cardiaques, cérébrales, rénales, gastro-intestinales.</p>
<p>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</p> <p>Epilepsie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Hypotonie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>RGO : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Constipation : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Apnée du sommeil : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Malformations : <input type="checkbox"/> Cardiaques :</p> <p><input type="checkbox"/> Rénales :</p> <p><input type="checkbox"/> Cérébrales :</p> <p><input type="checkbox"/> Gastro-intestinales :</p> <p>Troubles : <input type="checkbox"/> Autistiques <input type="checkbox"/> Du comportement</p> <p>Détail :</p> <p>Atteintes ostéo-articulaires : <input type="checkbox"/> Scoliose <input type="checkbox"/> Contracture articulaire</p> <p>Troubles sensoriels : <input type="checkbox"/> Visuels <input type="checkbox"/> Hypoacousie</p>	<p>MOYEN DE COMMUNICATION</p> <p>Communication verbale : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible</p> <p>Expression verbale : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Absente</p> <p>Utilise : <input type="checkbox"/> Français signé <input type="checkbox"/> Pictogrammes</p> <p><input type="checkbox"/> Autre</p> <p>INFORMATIONS DIVERSES</p> <p>Allergies : <input type="checkbox"/> OUI, lesquelles :</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p>Marche acquise : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Traitements médicamenteux :</p> <p>Autres :</p> <p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 96092 Mise à jour le /..... /.....</p>

La carte d'urgence invdupdel(8p) a été réalisée par la filière AnDDI-Rares.