

***Demande de Centre de Référence Labellisé  
Maladies Rares***

***Anomalies du Développement Embryonnaire  
et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion  
Centre-Est  
(CR ADSM-ICE)***

*Coordination*

*Pr Patrick EDERY, CHU de Lyon*

*Janvier 2007*

***Centre de référence : ARH Rhône-Alpes***

- **CHU de Lyon** : Pr Patrick EDERY et Pr Henri PLAUCHU
- **CHU de Grenoble** : Pr Pierre-Simon JOUK
- **CHU de Saint-Etienne** : Dr Renaud TOURAINE

***Centre de référence partenaire : ARH Auvergne***

*Coordination*

*Dr Christine FRANCANNET, CHU de Clermont-Ferrand*

## **Table des matières**

<b><u>( I ) Identification de centre candidat</u></b> .....	page 3
1) Fiche signalétique du centre candidat	
2) Identification des médecins du centre	
3) Fiches descriptives des sites composant le centre	
<b><u>( II ) Nom de la pathologie ou groupe de pathologies prises en charge</u></b> .....	page 20
1) Description brève de la pathologie ou groupe de pathologie	
2) Description des compétences médicales ou techniques pour une prise en charge optimale	
3) Description des modifications éventuelles de prise en charge à 5 ans	
<b><u>( III ) Description du centre candidat</u></b> .....	page 31
1) Activité	
2) Description de l'organisation actuelle de la prise en charge	
3) Description de la filière de soins	
4) Description du plateau technique	
5) Prescription et suivi des thérapeutiques et dispositifs orphelins et des soins coûteux	
6) Existence d'une coordination effective ou en cours avec les centres de référence prenant en charge la même pathologie	
7) Description des actions d'information et de formation en faveur de la maladie rare	
<b><u>( IV ) publications et recherches dans le domaine de la maladie rare effectués par le centre candidat</u></b> .....	page 63
1) Liste des publications	
2) Participations du coordonnateur ou des collaborateurs à des congrès nationaux ou internationaux dans les 5 ans	
3) Programmes de recherche	
4) Actions engagées ou envisagées pour participer ou animer la surveillance épidémiologique de la pathologie	
5) Appartenance à des sociétés savantes	
6) Participation ou animation à des projets d'amélioration de la thérapeutique et des dispositifs orphelins	
7) Contribution à la mise en place de bonnes pratiques	
8) Appartenance à des associations concernées par la pathologie	
<b><u>( V ) Définitions des objectifs que se fixe le centre</u></b> .....	page 88
1) Objectifs fixés à 5 ans	
2) Description de la démarche d'évaluation envisagée et des outils	
<b><u>( VI ) Texte libre</u></b> .....	page 90
<b><u>Noms et signatures</u></b> (coordonnateur, chef de service, chef d'établissement).....	page 91
<b><u>Remarques et annexes à joindre</u></b> .....	page 92
<b><u>Avis de la DRASS</u></b> .....	page 93
<b><u>Avis de l'ARH</u></b> .....	page 93

( I ) Identification du centre candidat :

1) **Fiche signalétique du centre**

**1-1 - Les coordonnées du centre :**

Nom du futur centre de référence	<b>Centre de Référence sur les Anomalies du Développement Embryonnaire et les Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Centre-Est (CR ADSM-ICE)</b>
Nom de la maladie ou du groupe de maladies rares prise(s) en charge	<b>Syndromes malformatifs causés par des anomalies du développement embryonnaire, d'origine génétique ou environnementale (tératogènes)</b>
Adresse du centre <b>Rhône-Alpes (CR ADSM-RA)</b>	-postale : <b>UF de Génétique Clinique Pédiatrique, Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Hôpital Debrousse, 29 rue Sœur Bouvier, 69005 Lyon, France.</b> Tel : <b>04 72 38 56 16</b> . E.mail : <b>patrick.edery@chu-lyon.fr</b> . Fax : <b>04 72 38 43 46</b>
<b>Centre partenaire : Auvergne (CLADEA)</b>	<b>Hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand</b>

**1-2**

**1-2-1- Le médecin coordonnateur du CR ADSM-ICE et du Centre Rhône-Alpes (CR ADSM-RA) :**

Nom, prénom du médecin <sup>1</sup> coordonnateur et spécialité médicale exercée:	<b>Patrick EDERY</b> <b>Génétique, option clinique</b>
---	---

**1-2-2- Le médecin coordonnateur du centre partenaire Auvergne (CR ADSM-A) :**

Nom, prénom du médecin <sup>2</sup> coordonnateur et spécialité médicale exercée:	<b>Christine FRANCANET</b> <b>Génétique, option clinique</b>
---	---

<sup>1</sup> La fiche signalétique individuelle de chaque médecin figure en page 5.

<sup>2</sup> La fiche signalétique individuelle de chaque médecin figure en page 5.

**1-3 - L'identification des sites composant le centre :**

Le centre de référence peut se composer de différents sites séparés géographiquement. Un site correspondant à un service (ou une unité fonctionnelle d'un service). Si le centre se compose de différents sites, indiquer (sans les décrire) :

- les noms des sites<sup>3</sup> composant le centre,
- les noms et l'adresse des structures de rattachement du site,
- le nom des médecins appartenant au centre qui travaillent dans le site.

**Centre Rhône-Alpes (CR ADSM-RA)**

Nom des sites composant le centre	Nom et adresse de la structure de rattachement du site	Nom, prénom des médecins* dirigeant le site et spécialité médicale exercée
Site n°1 : Unité de Génétique Clinique Pédiatrique	CHU de Lyon	Pr. Patrick EDERY, Génétique
Site n°2 : Service de Génétique Clinique	CHU de Lyon	Pr. Henri PLAUCHU, Génétique
Site n°3 : Service de Génétique	CHU de Saint-Etienne	Dr. Renaud TOURAINE, Génétique
Site n°4 : Service de Génétique	CHU de Grenoble	Pr. Pierre-Simon JOUK, Génétique

**Centre Partenaire Auvergne (CR ADSM-A)**

Site n°5 : Service de Génétique	CHU de Clermont-Ferrand	Dr Christine FRANCANNET, Génétique
---------------------------------	-------------------------	------------------------------------

---

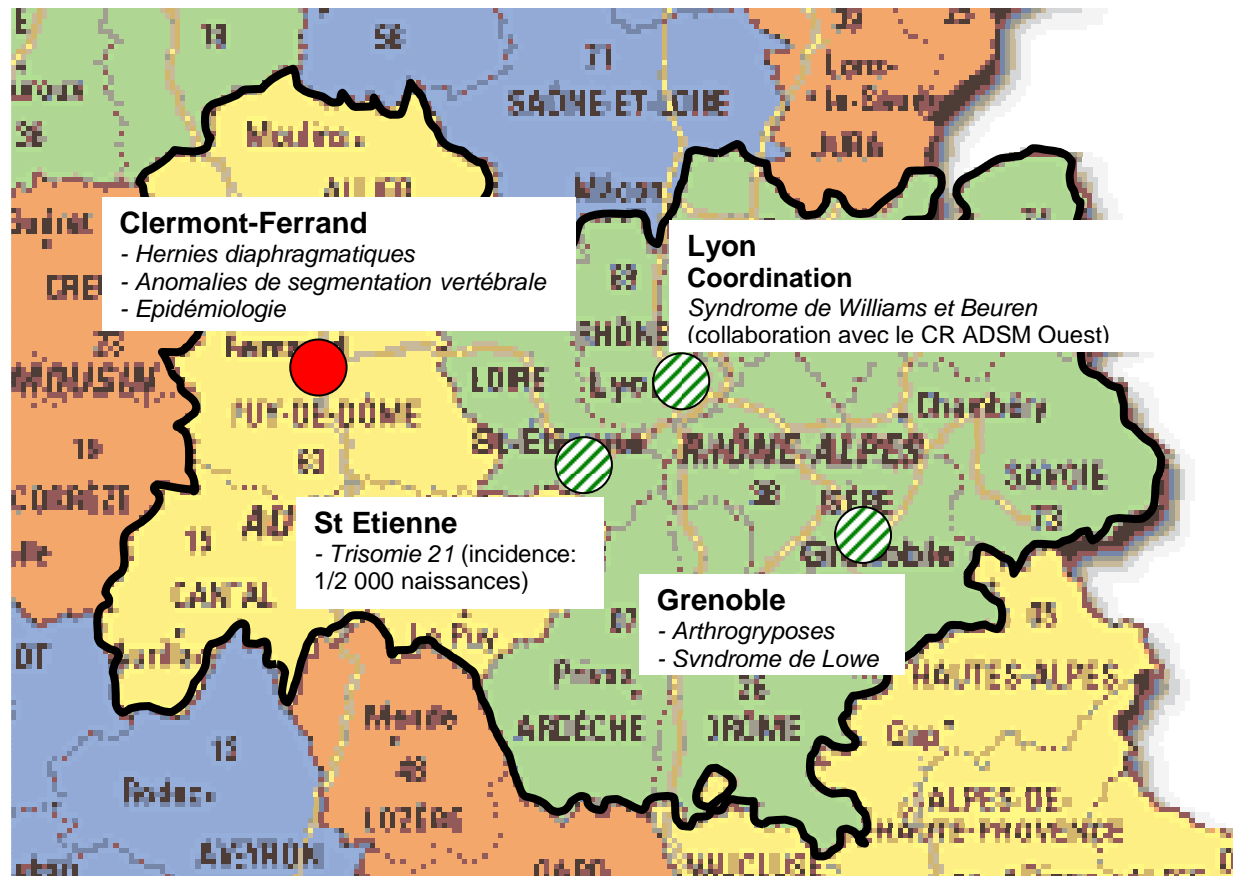
<sup>3</sup> La fiche descriptive des sites composant le centre figure en page 6

Notre demande de Centre de Référence Labellisé Maladies Rares pour les Anomalies du Développement Embryonnaire et les Syndromes Malformatifs de l'Inter-région Centre-Est (CR ADSM-ICE) est issue de la **coopération de longue date entre les régions Rhône-Alpes et Auvergne dans le domaine des malformations congénitales, comme en témoigne l'existence du registre Centre Est des malformations**. Dès à présent, nous précisons que les syndromes malformatifs sont un groupe de pathologies qui résultent d'anomalies du développement embryonnaire (ADE) qui peuvent être d'origine génétique ou environnementale (tératogènes).

Ce centre de référence (CR) est destiné, en collaboration avec les 7 autres centres de référence nationaux ADSM existants, à apporter une expertise pour des pathologies malformatives rares non couvertes à ce jour (certaines sont indiquées ci-dessous) ainsi que dans le domaine de l'épidémiologie des malformations. Il a également pour objectifs de coordonner et améliorer la qualité de la prise en charge médicale des syndromes malformatifs dans leur ensemble, au sein des régions Rhône-Alpes et Auvergne, qui correspondent à une population de plus de 7 millions d'habitants soit 12% de la population française et 1/10 des naissances françaises (chiffres INSEE 2003, dernier recensement).

Le CR ADSM-ICE est constitué de deux entités partenaires coordonnées par les Hospices Civils de Lyon :

- le centre partenaire Rhône-Alpes (CR ADSM-RA) est constitué de 4 sites: 2 au CHU de Lyon, 1 au CHU de Saint Etienne et 1 au CHU de Grenoble
- le centre partenaire Auvergne (CR ADSM-A) est situé au CHU de Clermont-Ferrand.



2) **Fiches d'identification des médecins du centre**

**2-1-1 - Identification du médecin coordonnateur du CR ADSM-ICE et du centre Rhône-Alpes (CR ADSM-RA)**

▪ Nom :	<b>EDERY</b>
▪ Prénom :	<b>Patrick</b>
▪ Coordonnées :	
- Adresse	<b>UF de Génétique Clinique Pédiatrique, Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Debrousse, 29 rue Sœur Bouvier, 69005 Lyon</b>
- Fax	<b>04 72 38 43 46</b>
- téléphone	<b>04 72 38 56 16 ou 04 72 11 73 47</b>
- E.Mail :	<b>patrick.edery@chu-lyon.fr</b>
▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :	<p><b><u>Spécialité : Génétique, option clinique</u></b></p> <p><b><u>Titres universitaires</u></b> Ancien Interne et CCA des Hôpitaux de Paris <b>Professeur des Universités (Génétique Médicale), 2003</b></p> <p><b><u>Diplômes universitaires médicaux</u></b> Diplôme de spécialité de Pédiatrie (1994) Diplôme de Docteur en Médecine, 1995 Qualification en Génétique (1997) Diplôme d'Université de Pédagogie Médicale (Lyon 1, 2001)</p> <p><b><u>Diplômes universitaires scientifiques</u></b> Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (Paris V, 1992) DEA de Génétique Somatique et Cellulaire (Paris VII, 1993) Thèse d'Université en Sciences de la Vie (Paris V, 2000) Habilitation à Diriger les Recherches (Paris V, 2002)</p> <p><b><u>Titres hospitaliers</u></b> <b>Praticien Hospitalier au CHU de Lyon, 1997</b> <b>Chef du Service de Cytogénétique Constitutionnelle, depuis 2005</b> <b>Coordonnateur du Collège de Génétique du CHU de Lyon, depuis 2005</b></p>
▪ curriculum vitae :	<b>annexe 1</b>

**2-1-2 - Identification du médecin coordonnateur du centre partenaire Auvergne (CR ADSM-A)**

▪ Nom :	<b>FRANCANNET</b>
▪ Prénom :	<b>Christine</b>
▪ Coordonnées :	
- Adresse	<b>Hôtel Dieu CHU 63058 CLERMONT-FERRAND Cedex</b>
- Fax	<b>04 73 750 655</b>
- téléphone	<b>04 73 750 654</b>
- E.Mail :	<b>cfrancannet@chu-clermontferrand.fr</b>
<b>▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	
Spécialité médicale : Génétique Médicale  Titres hospitalo-universitaires : D.E.R.B.H., Option: Étude des mutants en pathologie humaine 1985, Université de Lyon I, Docteur en médecine 1992 ; Qualifié en génétique 1999 ; Praticien Hospitalier à temps partiel CHU Clermont-Ferrand 1990, Praticien Hospitalier à temps plein CHU Clermont-Ferrand 1997 Responsable du Centre d'Etude des malformations congénitales (CEMC) en région Auvergne depuis 1983	
<b>▪ curriculum vitae : annexe 1</b>	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 1 (Lyon) :**

- **Pr Patrick EDERY (coordonnateur CR ADSM-ICE et CR ADSM-RA)**
- **Dr M TILL**

▪ Nom :	<b>TILL</b>
▪ Prénom :	<b>Marianne</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Lyon, Site 1</b>
- Adresse	<b>UF de Génétique Clinique Pédiatrique, Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Debrousse, 29 rue Sœur Bouvier, 69005 Lyon</b>
- Fax	<b>04 72 38 43 46</b>
- téléphone	<b>04 72 38 56 16 ou 04 72 11 73 50</b>
- E.Mail :	<b>marianne.till@chu-lyon.fr</b>
▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :	<b>Génétique Médicale</b> <b>Docteur en médecine 1989</b> <b>Ancienne interne, interne médaille d'or et Assistante chef de clinique des Hospices Civils de LYON</b> <b>DEA de Différentiation Génétique et Immunologie 1994</b> <b>Praticien Hospitalier en Génétique 1997</b>
▪ curriculum vitae :	<b>annexe 1</b>



**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 2 (Lyon) :**

- *Pr Henri PLAUCHU*
- **Dr Marie-Pierre ALEX-CORDIER**
- **Dr Sophie DUPUIS-GIROD**

▪ Nom :	<b>PLAUCHU</b>
▪ Prénom :	<b>Henri</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Lyon, Site 2</b>
- Adresse	<b>Service de Génétique Clinique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02</b>
- Fax	<b>04 72 41 31 46</b>
- téléphone	<b>04 72 41 32 95</b>
- E.Mail :	<b>henri.plauchu@chu-lyon.fr</b>
▪ <b>Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interne et assistant-chef de clinique des Hôpitaux de Lyon</li> <li>- Docteur en médecine, 1974</li> <li>- DES de Pédiatrie, Novembre 1974</li> <li>- Médecin Praticien des Hôpitaux, 1982</li> <li>- Thèse d'Etat de Biologie Humaine 1988</li> <li>- Professeur des Universités (CNU-47.4, Génétique Clinique) – Praticien Hospitalier en Génétique Clinique, 1992</li> <li>- Chef de service de Génétique Clinique renouvelé 2004</li> </ul>
▪ <b>curriculum vitae : annexe 1</b>	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 2 (Lyon) :**

- **Pr Henri PLAUCHU**
- **Dr Marie-Pierre ALEX-CORDIER**
- **Dr Sophie DUPUIS-GIROD**

▪ Nom :	<b>CORDIER</b>
▪ Prénom :	<b>Marie-Pierre</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Lyon, Site 2</b>
- Adresse	<b>Unité de Consultations de Génétique Hôpital Edouard Herriot Pavillon K 5 Place d'Arsonval 69003 LYON</b>
- Fax	<b>04 72 11 77 09</b>
- téléphone	<b>04 72 11 77 05</b>
- E.Mail :	<b>marie-pierre.alex@chu-lyon.fr</b>
▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :	<p>Spécialité médicale : Génétique Médicale</p> <p>Titres hospitalo-universitaires : Docteur en médecine 1982 ; Qualifiée en Pédiatrie puis en Génétique ; PH de Génétique 1988</p>
▪ curriculum vitae :	<b>annexe 1</b>

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 2 (Lyon) :**

- **Pr Henri PLAUCHU**
- **Dr Marie-Pierre ALEX-CORDIER**
- **Dr Sophie DUPUIS-GIROD**

▪ Nom :	<b>DUPUIS-GIROD</b>
▪ Prénom :	<b>Sophie</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Lyon, Site 2</b>
- Adresse	<b>Service de Génétique Clinique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 02</b>
- Fax	<b>04 72 41 31 46</b>
- téléphone	<b>04 72 41 32 95</b>
- E.Mail :	<b>sophie.dupuis@chu-lyon.fr</b>
▪ <b>Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	<p>Ancien Interne et CCA des Hôpitaux de Paris  Docteur en Médecine. Université René Descartes, Paris V. Juin 1995  Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pédiatrie, Université René Descartes, Paris V, 1997  Praticien Hospitalier de Pédiatrie, 2004.  DEA de Génétique Moléculaire des Maladies du Développement et de l'Oncogénèse, Université René Descartes, Paris V. Septembre 1996  Master d'Epidémiologie et de recherche clinique. Université Claude Bernard, Lyon I, 2005  Qualifiée en Génétique, 2006</p>
▪ <b>curriculum vitae : annexe 1</b>	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 3 (St Etienne) :**

- **Dr Renaud TOURAINE**
- **Dr Fabienne PRIEUR**
- **Dr Bénédicte DE FREMINVILLE**

▪ Nom :	<b>TOURAINE</b>
▪ Prénom :	<b>Renaud</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Saint Etienne</b>
- Adresse	<b>CHU-Hôpital Nord Service de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire 42055 SAINT ETIENNE Cdx2</b>
- Fax	<b>04 77 82 82 59</b>
- téléphone	<b>04 77 82 81 16</b>
- E.Mail :	<b>renaud.touraine@chu-st-etienne.fr</b>
▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :	<p>Génétique Ancien Interne, ancien CCA (Lyon) Docteur en Médecine, Docteur en Sciences Habilitation à Diriger les Recherches Chargé d'enseignement de Génétique à la Faculté de Médecine de Saint Etienne Praticien Hospitalier, Chef de Service</p>
▪ curriculum vitae :	<b>annexe 1</b>

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 3 (St Etienne) :**

- **Dr Renaud TOURAINE**
- **Dr Fabienne PRIEUR**
- **Dr Bénédicte DE FREMINVILLE**

▪ Nom :	<b>BERLIOUX épouse PRIEUR</b>
▪ Prénom :	<b>Fabienne</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Saint Etienne</b>
- Adresse	<b>CHU-Hôpital Nord Service de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire 42055 SAINT ETIENNE Cdx2</b>
- Fax	<b>04 77 82 82 59</b>
- téléphone	<b>04 77 82 81 16</b>
- E.Mail :	<b>Fabienne.prieur@chu-st-etienne.fr</b>
▪ Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :	
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Génétique</li><li>- Ancien Interne, ancien CCA</li><li>- Docteur en Médecine</li><li>- Praticien hospitalier</li></ul>
▪ curriculum vitae : annexe 1	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 3 (St Etienne) :**

- **Dr Renaud TOURAINE**
- **Dr Fabienne PRIEUR**
- **Dr Bénédicte DE FREMINVILLE**

▪ Nom :	<b>de FREMINVILLE</b>
▪ Prénom :	<b>Bénédicte</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de St Etienne</b>
- Adresse	<b>CHU-Hôpital Nord Service de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire 42055 SAINT ETIENNE Cdx2</b>
- Fax	<b>04 77 82 82 59</b>
- téléphone	<b>04 77 82 81 16</b>
- E.Mail :	<b>Benedicte.de.fremerville@chu-st-etienne.fr</b>
▪ <b>Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	<b>Génétique médicale Docteur en Médecine Praticien hospitalier</b>
▪ <b>curriculum vitae : annexe 1</b>	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-1- Centre Rhône-Alpes : CR ADSM-RA**

**Site 4 (Grenoble) :**

- *Pr Pierre-Simon JOUK*

▪ Nom :	<b>JOUK</b>
▪ Prénom :	<b>Pierre-Simon</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU de Grenoble</b>
- Adresse	<b>Département de Génétique et Procréation CHU Grenoble - BP 217 – 38043 Grenoble cedex 9</b>
- Fax	<b>04 76 76 88 50</b>
- téléphone	<b>04 76 76 54 82</b>
- E.Mail :	<b>psjouk@chu-grenoble.fr</b>
▪ <b>Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	
<p><u>Spécialité</u> : <b>Génétique, option clinique</b></p> <p><u>Titres universitaires</u>  <b>Professeur des Universités (Génétique Médicale)</b></p> <p><u>Diplômes universitaires médicaux</u>  Diplôme de spécialité de Cardiologie, Pédiatrie (1987)  Qualification en Génétique (1997)</p> <p><u>Diplômes universitaires scientifiques</u>  DEA de Biologie cellulaire et moléculaire 1988 (Grenoble 1 UJF)  Thèse d'Université de Biologie 1994 (Grenoble 1 UJF)  Habilitation à Diriger les Recherches (Grenoble 1995)</p> <p><u>Titres hospitaliers</u>  <b>Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble, 1987</b>  Responsable médical du pôle couple-enfant (Réunissant Génétique et procréation, Pédiatrie médicale et chirurgicale, Gynécologie-obstétrique)</p>	
▪ <b>curriculum vitae : annexe 1</b>	

**2-2 - Identification des médecins appartenant au centre (une fiche par médecin) :**

**2-2-2- Centre partenaire Auvergne (CR ADSM-A)**

**Site 5 (Clermont-Ferrand) :**

- **Dr Christine FRANCANNET (coordinatrice CR ADSM-A)**
- **Pr Odile BOESPFLUG-TANGUY**

▪ Nom :	<b>BOESPFLUG-TANGUY</b>
▪ Prénom :	<b>Odile</b>
▪ Coordonnées :	
- Site de rattachement	<b>CHU Clermont-Ferrand</b>
- Adresse	<b>Hôtel Dieu CHU 63058 CLERMONT-FERRAND Cedex</b>
- Fax	<b>04 73 750 655</b>
- téléphone	<b>04 73 750 654</b>
- E.Mail :	<b>otanguy@chu-clermontferrand.fr</b>
▪ <b>Spécialité médicale et titres hospitalo-universitaires :</b>	<p><b>Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Génétique Médicale (2001).</b>            Chef du Service de Génétique Médicale (CHU de Clermont Ferrand)            Chef d'équipe Unité UMR 384 INSERM- Faculté de médecine de Clermont Ferrand            Responsable enseignement et DES de Génétique Humaine, faculté de Médecine de Clermont-Ferrand</p> <p><b>Autres titres :</b></p> <p>Ancien interne des Hôpitaux de Paris, Promotion 1979            Ancien Chef de Clinique à la Faculté – Assistant des Hôpitaux (1989-1991)            Ancien Chargé de Recherche de Classe 1 à l'INSERM (1994-1999)            Ancien Directeur de Recherche de Classe 2 à l'INSERM (2000-2001)</p> <p>Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Paris V (1987)            Certificat d'Etudes Spéciales de Pédiatrie et Puériculture (1988)            Diplôme d'Etudes Spéciales de Génétique Médicale (1999)            Doctorat d'Université en sciences de la vie, option Neurosciences, Paris VI            Habilitation à Diriger des Recherches, Clermont I (1999)</p>
▪ <b>curriculum vitae : annexe 1</b>	



**3) Fiche descriptive du centre :**

(si le centre se compose d'un seul site, faire une seule fiche descriptive sinon, faire une fiche par site composant le centre )

Le CR ADSM-ICE est une structure composée de 5 sites rattachés à l'un des 4 CHU de l'interrégion Centre-Est : 4 sites dépendent de l'ARH Rhône-Alpes et un site dépend de l'ARH Auvergne (centre partenaire). **Les structures de rattachement des sites comportent l'ensemble des compétences nécessaires à leur fonctionnement.**

Il existe plusieurs grands projets hospitaliers à court terme : le regroupement, au cours de l'année 2007, de l'ensemble des spécialités pédiatriques et gynéco-obstétricales à l'**hôpital Femme Mère Enfant du CHU de Lyon** qui accueillera le site du coordonnateur du CR ADSM-ICE (PE) et l'ouverture, à l'horizon 2008, de l'**hôpital Mère Enfant du CHU de Clermont-Ferrand**, qui accueillera le site du coordonnateur du centre partenaire (CF), lui-même déjà inclus dans la Fédération des troubles du développement et du Handicap de l'enfant (FédHane) du CHU de Clermont-Ferrand. Le site du CHU de St Etienne est récemment installé dans un nouvel hôpital. Le site du CHU de Grenoble sera prochainement situé au futur hôpital Couple-Enfant de Grenoble. La composition de chaque site est détaillée page 41.

**3-1 - Description de la structure de rattachement des sites :** (si le centre regroupe plusieurs sites dans différentes structures, faire une fiche par site)

<b>Nom de la structure de rattachement du site appartenant au centre candidat :</b>	
<input type="checkbox"/> Centre hospitalier	<b>X</b> centre hospitalier universitaire
<b>X</b> public	<input type="checkbox"/> rattaché au service public

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nombre de lits</b> (en précisant la discipline de rattachement : médecine, chirurgie, soins de suite, réadaptation)</li> </ul>	
- nombre de lits d'hospitalisation complète :	<b>Pas de lits pour les structures de Génétique participant au Centre de Référence. Hospitalisations programmées dans les départements de médecine ou de chirurgie pour l'enfant ou l'adulte au sein de chaque site.</b>
- nombre de lits d'hôpital de jour	<b>Pas de lits d'hospitalisation de jour spécifiques pour les structures de Génétique du Centre. Hospitalisations programmées dans les hôpitaux de jour des services médicaux de chaque site.</b>
- nombre de lits d'Hospitalisation à domicile :	

- <b>Effectifs médicaux en équivalent temps plein</b> (préciser le statut) :
<b>Voir la composition détaillée de chaque site page 41</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 PU-PH (PE, HP, PSJ, OBT)</li> <li>▪ 6 PH temps plein (MT, MPC, RT, FP, BF, CF)</li> <li>▪ 1PH contractuel temps plein (SDG)</li> </ul>

- <b>Effectifs paramédicaux en équivalent temps plein :</b>
<b>Voir la composition détaillée de chaque site page 41</b>

### 3-2 : Centre Auvergne, CR ADSM-A

Au sein du CHU de Clermont-Ferrand, le CR ADSM-A s'articule autour du **service de génétique médicale** qui appartient à 2 structures fédératives d'évaluation et de prise en charge des patients atteints d'anomalies du développement embryonnaire (ADE)

- en prénatal, le **Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)** du CHU de Clermont-Ferrand, qui inclut aussi les services de **Médecine Fœtale** (Pr D Lemery, Dr D Gallot) et de foetopathologie (Pr P Dechelotte, Dr AM Beaufrère).

- en postnatal, la **Fédération troubles du développement et du handicap de l'enfant (FédHane)** du CHU de Clermont-Ferrand. Dans le cadre de cette fédération les services de Pédiatrie A (néonatalogie, réanimation, pédiatrie), Chirurgie Infantile et Génétique Médicale ont mutualisé des moyens pour faire une structure d'accueil, de consultations et d'évaluation multidisciplinaire plus spécifiquement dévolue aux anomalies du développement.

Cette structure mutualisée a été mise en place en **Mai 2003**, lors de la création du service de génétique médicale. Elle provient de la réhabilitation des anciens locaux de blocs opératoires du service de chirurgie infantile selon les normes en vigueur pour l'accueil de personnes à mobilité réduite (Pavillon Gosselin, Hotel Dieu). Elle héberge :

-les salles de **consultation** pour les services de **chirurgie infantile** (chirurgie infantile viscérale et orthopédique, rééducation fonctionnelle, anesthésie), de **génétique** (médecins généticiens, neuropsychologue) et de **pédiatrie A** (suites de réanimation et néonatalogie) dont 2 salles permettant des consultations mixtes impliquant plusieurs médecins;

- une salle de **prélèvements sanguins**

- Deux lits **d'hôpitaux de jour**

-une **salle de soins** permettant des actes sous **anesthésie locale** avec éventuellement utilisation d'Entonox (biopsies)

-une salle **d'évaluation en « rééducation fonctionnelle »** pour les kinésithérapeutes et le médecin de médecin physique et réadaptation

-une **salle de réunion** destinée aux staffs multidisciplinaires

Les patients, évalués dans cette structure et nécessitant une hospitalisation, sont pris en charge dans le secteur d'hospitalisation enfants (médecine, service de Pédiatrie A , Pr A Labbé; chirurgie, service de chirurgie infantile, Pr A Tanguy) ou adultes du CHU de Clermont-Ferrand : Obstétrique (secteur « grossesses à haut risque » , médecine interne..).

Ces deux structures sont géographiquement

Dans le nouvel Hôpital mère-enfant du CHU de Clermont-Ferrand, prévu à l'horizon 2008, cette organisation mutualisée sera renforcée avec l'intégration de toutes les structures de consultation du pôle pédiatrique et du pôle maternité.

<b>Nom de la structure de rattachement du site appartenant au centre candidat :</b>	<b>Site 5 : CHU de Clermont-Ferrand</b>
<input type="checkbox"/> Centre hospitalier	<input checked="" type="checkbox"/> centre hospitalier universitaire
<b>Nom du chef de service :</b>	<b>Pr. Odile BOESPFLUG-TANGUY</b>
<b>Spécialité médicale :</b>	<b>Génétique Médicale</b>
<b>Type d'établissement :</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> public	<input type="checkbox"/> rattaché au service public

<p>▪ <b>Nombre de lits</b> (en précisant la discipline de rattachement : médecine, chirurgie, soins de suite, réadaptation) <b>Médecine</b></p>	
- nombre de lits d'hospitalisation complète :	Médecine <b>56</b> (Pr Labbé) Chirurgie <b>25</b> (Pr Tanguy) Obstétrique (GHR*) <b>8</b> (Pr Lhemery)
- nombre de lits d'hôpital de jour / semaine	Génétique <b>2</b> Médecine <b>7</b> Chirurgie non individualisés Obstétrique(GHR) <b>3</b>
- <b>Effectifs médicaux en équivalent temps plein</b> (préciser le statut) :	
PH temps plein	Génétique Médicale 1 Pédiatrie 17 Chirurgie Infantile 2 Obstétrique (GHR) 3
Attachés	Génétique Médicale <b>0,7</b> Pédiatrie 2,4 Chirurgie Infantile 0,8
PU-PH	Génétique Médicale 1 Pédiatrie 1 Chirurgie Infantile 1 Obstétrique (GHR) 1
CCA	Génétique Médicale 0 Pédiatrie 1 Chirurgie Infantile 1 Obstétrique (GHR) 1
- <b>Effectifs paramédicaux en équivalent temps plein :</b>	
IDE/puéricultrices :	Génétique Médicale <b>2</b> Pédiatrie <b>84,9</b> Chirurgie Infantile <b>16,5</b>
Sage-femmes	Obstétrique (GHR) <b>1</b>
Kinésithérapeutes :	Génétique Médicale <b>0,5</b> Pédiatrie <b>1</b> Chirurgie Infantile <b>2</b> Obstétrique (GHR) <b>0,2</b>
Assistantes sociales :	Génétique Médicale <b>0</b> Pédiatrie et Chirurgie Infantile <b>1</b> Obstétrique (GHR) <b>1</b>
psychologues	Génétique Médicale <b>0,2</b> Pédiatrie <b>0,2</b> Chirurgie Infantile <b>0,1</b> Obstétrique (GHR) <b>0,2</b>

\*\* GHR : Grossesses à haut risque

## (II) Nom de la maladies rare (ou du groupe de maladie rares) et caractéristiques de la ou des pathologies prises en charge

### 1) Description brève de la pathologie ou du groupe de pathologies pris en charge

#### **Anomalies du Développement Embryonnaire et Syndromes Malformatifs rares**

Le CR ADSM-ICE s'adresse aux **anomalies du développement embryonnaire (ADE) d'origine génétique ou environnementale (tératogènes)**, responsables de syndromes dysmorphiques et/ou malformatifs avec ou sans retard mental. Ce groupe de maladies rares est très vaste, incluant plus de 4000 syndromes selon la base de données LDDB (London Dysmorphology Database). Ces syndromes, pris un à un, sont d'une grande rareté, leur prévalence allant de 1/2 000 à 1 pour un million ou parfois moins. Malgré leur rareté individuelle, les anomalies du développement embryonnaire représentent un problème majeur de santé publique car **elles touchent près de 3% des nouveau-nés, soit de l'ordre de 20 000 naissances par an en France et 2000 naissances par an dans l'interrégion Centre-Est** (données CEMC-Auvergne, registre Centre-Est) et s'accompagnent d'une morbidité et d'une mortalité importantes.

Ces affections, qui comprennent des syndromes complexes, représentent le champ d'expertise des **dysmorphologistes**, terme introduit en 1966 par David Smith, qui sont des généticiens cliniciens souvent de formation pédiatrique. La demande s'étend cependant de plus en plus souvent à des patients ayant atteint l'âge adulte. **L'expertise diagnostique multidisciplinaire incluant un dysmorphologiste entraîné et des spécialistes d'appareil est indispensable.**

Ces syndromes sont caractérisés par la présence à des degrés divers :

- d'anomalies du développement physique : dysmorphie, malformation(s)
- d'une anomalie du développement mental : retard psychomoteur et déficience intellectuelle sont inconstants mais fréquents
- d'anomalies neurosensorielles : troubles auditifs et/ou visuels
- de troubles du comportement plus ou moins sévères, parfois autistiques

L'étiologie des ADE est multiple puisqu'elles peuvent résulter à des degrés variables de l'association de facteurs génétiques et environnementaux. Les anomalies du patrimoine génétique en cause peuvent se situer à l'échelon d'un gène (anomalie génique) ou d'une partie plus ou moins importante des chromosomes (anomalie chromosomique). Le diagnostic de l'anomalie génétique causale requiert donc **une expertise clinique préalable** afin d'optimiser la mise en route d'études moléculaires et/ou cytogénétiques ciblées. L'identification de l'anomalie génétique responsable d'une ADE permet (1) d'apporter un diagnostic précis aux familles, (2) de préciser le conseil génétique et le risque de récurrence dans la famille, (3) de préciser le pronostic et (4) de guider au mieux la prise en charge afin d'améliorer l'évolution et d'éviter les handicaps surajoutés. Ces pathologies malformatives rares nécessitent une **prise en charge globale**.

La région Centre-Est (Régions Rhône-Alpes et Auvergne) a une reconnaissance nationale et internationale dans le domaine des anomalies du développement embryonnaire (ADE) précoces. Un registre de malformations existe en Rhône-Alpes depuis 1976 et en Auvergne depuis 1983. Il permet la **surveillance épidémiologique d'un dixième des naissances françaises (annexe 2)**.

Outre l'expertise épidémiologique, les différents sites du centre de référence ont su développer un savoir faire dans le diagnostic et /ou la prise en charge de domaines particuliers : maladies des tissus de soutien (**Williams et Beuren**, Ehlers-Danlos, Marfan, Rendu-Osler), malpositions des membres et du rachis (**arthrogrypose**, pieds/mains bots, **scoliose congénitale**), cardiopathies congénitales, **hernies diaphragmatiques**, uropathies malformatives, défaut de fermeture du tube neural, fentes labio-palatines et autres pathologies malformatives très rares actuellement non couvertes par les

centres de référence déjà labellisés, incluant le **syndrome de Lowe** (PSJ), le **syndrome de Taybi-Linder** (PE), le syndrome de Treacher-Collins-Franceschetti (PE), la microphthalmie (PE), les syndromes marfanoïdes (Shprintzen-Goldberg, HP), les syndromes suivants : **Borjeson** (RT), Waardenburg-Hirschsprung (RT), ATRX (PE), M-CMTC (PE). En effet, **les médecins du CR ADSM-ICE sont tous des généticiens cliniciens dysmorphologistes et sont experts dans le diagnostic et la prise en charge globale des anomalies du développement embryonnaire.**

S'il n'existe pas actuellement de thérapeutique curative des ADE, de nombreux traitements s'avèrent très prometteurs : l'hormone de croissance de synthèse (GH) dans le syndrome de Prader-Willi, efficace non seulement contre l'obésité, mais également sur la croissance staturale et le bien-être de l'enfant, des médicaments en cours d'essai comme le Minoxidil dans le syndrome de Williams et Beuren ou la Simvastatine dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Par ailleurs, une rééducation neurosensorielle précoce (ex : syndrome CHARGE), un traitement chirurgical adapté (ex : cardiaque dans le syndrome de Williams et Beuren, orthopédique dans les arthrogryposes) et des conseils de vie précis (ex : rééducations motrice, sphinctérienne, nutritionnelle) sont déterminants sur le pronostic de la maladie et la qualité de vie. Ainsi, la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire permet d'améliorer le bien-être et de diminuer la morbidité et la mortalité des patients et de leurs familles.

Parallèlement, les données issues du centre de référence viendront enrichir la **connaissance épidémiologique** des syndromes polymalformatifs et dysmorphiques afin de mieux définir leur histoire naturelle, leur risque de transmission et les facteurs d'environnement impliqués. L'étude de ces syndromes polymalformatifs et dysmorphiques rares dans un contexte multidisciplinaire et multisites **permettra d'optimiser voire d'initier les recherches** visant à améliorer leur prise en charge et la connaissance de leur étiologie.

**Le CR ADSM-ICE se propose de compléter le dispositif de la fédération des centres labellisés des anomalies du développement embryonnaire (FeCLAD) :**

- en mettant en place un dispositif interrégional de référence pour la région Centre Est, capable d'évaluer en première intention les ADE et de mettre en place **un « parcours de soin » défini en concertation avec la FeCLAD**

- **en développant des domaines d'expertise particuliers.** Les domaines d'expertise proposés pour le CR ADSM-ICE s'appuient sur des compétences déjà existantes dans les domaines du diagnostic, de la prise en charge et surtout de la recherche et **ne sont pas encore couverts par les autres centres de référence labellisés.** Ce choix a donc été effectué **de façon concertée en privilégiant la complémentarité (annexe 3).**

## **Exemples de maladies situées dans le domaine d'expertise du CR ADSM-ICE**

### **A. Expertise dans le domaine des maladies chromosomiques**

Nous proposons au sein du CR ADSM-ICE et en concertation avec la FeCLAD d'apporter une expertise plus spécifique pour :

**1. Les ADE avec retard mental liées à des microremaniements chromosomiques, incluant le syndrome de Williams et Beuren (CHU de Lyon)** seront privilégiées en raison :

- de l'existence de plateaux techniques performants pour l'étude des remaniements chromosomiques de petite taille, incluant une plateforme d'hybridation génomique comparative sur puces à ADN (CGH array pangénome Agilent, résolution < 40 Kb, disponible au sein du CR ADSM-ICE, CHU de Lyon),
- d'une volonté forte de l'association Syndrome de Williams (**annexe 4**)
- de collaborations avec le centre de référence maladies rares neurologiques labellisé « retard mental » (Pr Vincent des PORTES, CHU de Lyon), s'intéressant aux retards mentaux liés au chromosome X et le CR ADSM Ouest (Pr Sylvie ODENT, **annexe 5**).

#### **Le syndrome de Williams et Beuren (collaboration avec le CR ADSM Ouest)**

Le syndrome de Williams et Beuren (SWB) est une anomalie du développement embryonnaire très souvent sporadique, d'incidence 1/25 000, due à une **microdélétion chromosomique de la région**

**7q11.23.** On observe des manifestations cardiovasculaires (sténose valvulaire supra-aortique (SVAS) ou sténose pulmonaire périphérique le plus souvent) causées par la **perte du gène de l'élastine (ELN) situé dans la délétion**, un retard mental (quotient intellectuel entre 55 et 60), une dysmorphie du visage assez homogène (grand front, joues pleines, grande bouche avec lèvre inférieure éversée, pointe du nez bulbeuse, hypoplasie malaire), et dans de rares cas (< 10%) une hypercalcémie néonatale. Le profil cognitif spécifique est dominé par un défaut des repères visuo-spatiaux, contrastant avec un langage relativement conservé. De plus, une hypertension artérielle est présente à l'âge adulte chez 55% des patients, parfois compliquée d'artériopathie. Les **traitements chirurgicaux pour corriger les malformations vasculaires** sont invasifs et présentent un taux de complications non négligeable. La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées tout au long de la vie. La prise en charge éducative des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire. Les patients adultes sont rarement autonomes. A l'heure actuelle, 16 gènes ont été identifiés dans la zone délétée, dont les plus importants sont *ELN* (gène de l'élastine) impliqué dans la dysmorphie et les anomalies vasculaires, *LIMK1* impliqué dans les anomalies de repère dans l'espace et *STX1A* (syntaxine).

Tous les sites du CR ADSM-ICE ont les agréments hospitaliers nécessaires à l'identification du remaniement chromosomique caractéristique du SWB. Plusieurs **médecins du CR ADSM-ICE participent à des programmes de recherche sur cette pathologie**. Le Pr P EDERY et le Dr M-P CORDIER participent au PHRC national coordonné à Lyon, étudiant l'efficacité du Minoxidil chez les enfants atteints du SWB. Le **Minoxidil a une activité antihypertensive connue et stimule l'expression du gène de l'élastine au cours du développement chez l'animal**. Cette molécule pourrait donc remodeler la structure des vaisseaux artériels, évaluée sur des critères échographiques et doppler (essai clinique randomisé en double insu contre placebo). Un programme d'étude par CGH array des délétions responsables des formes cliniques inhabituelles du SWB est également en cours dans le service du Pr P EDERY (Dr D SANLAVILLE, Pr P EDERY, programme de recherche dans le cadre d'un appel d'offre de l'association « Autour des Williams », déposé en décembre 2006). De plus, de nombreuses collaborations scientifiques existent entre les médecins du CR ADSM-ICE et l'équipe de recherche du Pr G BRICCA (INSERM U331, Lyon), l'équipe du Pr G FAURY (EMI-CEA 0219, Grenoble) qui a établi un modèle murin KO pour le gène de l'élastine (*Eln*) et étudie l'efficacité de molécules, dont le Minoxidil, sur la synthèse de l'élastine (G FAURY et al, J Clin Invest. 2003 112(9):1308-10) et l'équipe du Pr A REYMOND (Lausanne, Suisse), qui étudie les grandes délétions du SWB (A REYMOND, Am J Hum Genet 2006;79(2):332-41; J Med Genet 2006;43(3):266-73). Enfin, nous avons établi une **collaboration avec le CR ADSM Ouest, qui développe un programme de recherche sur les aspects neuropsychologiques du SWB (Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Génétique Médicale, CHU Poitiers ; Pr Josie BERNICOT, Laboratoire Langage, Mémoire et Développement Cognitif (UMR CNRS 6215), Poitiers, France)**.

**La cohorte de patients présentant un syndrome de Williams et Beuren est d'environ 400 personnes en France.** La zone d'attraction des patients dépasse donc largement l'interrégion Centre-Est. Le CR ADSM-ICE est également un **centre de recours pour le SWB**, l'ensemble des compétences en épidémiologie, foetopathologie, clinique, imagerie, et techniques médico-chirurgicales, étant disponibles.

## **2) La trisomie 21 (CHU de St Etienne)**

La trisomie 21 devient une maladie chromosomique rare, dont l'incidence est actuellement de 1/2000 du fait du dépistage anténatal. Notre expertise s'appuie sur un savoir faire ancien dans le domaine du suivi et de la prise en charge des patients atteints de trisomie 21 au CHU de Saint Etienne. Au sein du site 3 du CR ADSM-ICE, le nombre de patients porteurs d'une trisomie 21 suivis dans le cadre de la consultation a augmenté constamment de 74 en 2003 à 157 en 2006, en particulier en raison de l'augmentation du nombre de patients adultes. Parallèlement, l'incidence de la trisomie 21 a décliné significativement. Il serait paradoxal et injuste que la trisomie 21 soit « l'orpheline des maladies orphelines » puisqu'elle n'est pas considérée comme une affection ordinaire ou courante et qu'elle est également, pour nombre de personnes, l'emblème du retard mental.

Les données du Registre Centre-Est des malformations montrent bien cette baisse (Institut Européen

des Génomutations) sur les départements de la région Rhône-Alpes-Auvergne (Ain, Allier, Ardèche, Cantal, Drôme, Isère, Loire, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Rhône, Savoie et Haute-Savoie), avec une incidence passant de 1/1100 naissances en 1995 à un peu moins de 1/2000 naissances en 2005. Il y a donc eu 46 naissances d'enfant porteur de trisomie 21 en 2005 dans notre région. Ces données (jusqu'en 2004) sont visibles sur le site d'EUROCAT (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>).

L'espérance de vie de la trisomie 21 est en augmentation du fait de la **prise en charge chirurgicale des malformations cardiaques**, du traitement des pathologies infectieuses et de la plus grande insertion des personnes dans le milieu ordinaire grâce à un accompagnement éducatif et rééducatif précoce. La médiane de survie dépasse en effet maintenant 50 ans. Cette espérance de vie continuera d'augmenter, d'autant plus que les enfants trisomiques qui naissent actuellement ont des malformations moins sévères qu'auparavant puisqu'elles sont des signes d'appel du dépistage anténatal.

Nous avons réalisé un travail pilote en 2002 et 2003 de recensement des personnes porteuses de trisomie 21 adultes sur le département de la Loire. Nous avons pu en identifier un peu plus de 300.

Actuellement, les malformations et pathologies fréquemment observées dans la trisomie 21 peuvent bénéficier des traitements classiques, à conditions d'être dépistées.

En pratique, pour ne parler que des aspects médicaux, ces particularités justifient un suivi particulier et systématique. Il faut connaître :

- la moindre expression de leurs troubles ou symptômes par les personnes trisomiques
- la fréquence accrue de certaines complications
- l'efficacité des traitements usuels sur certaines complications
- les actions préventives possibles

Ceci permet une baisse de la mortalité, de la morbidité et donc une meilleure santé et insertion sociale des personnes porteuses de trisomie 21.

## **B. Expertise dans le domaine des maladies multifactorielles rares**

Nous proposons également, au sein de la FeCLAD, d'apporter une expertise plus spécifique dans certaines maladies multifactorielles nécessitant une expertise chirurgicale hautement spécialisée.

**1. Les arthrogryposes, immobilités fœtales et ptérygius multiples (CHU de Grenoble, CHU de Clermont-Ferrand).** Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par des déformations fixées des membres à la naissance. Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies du développement. Leur étiologie fait intervenir des facteurs génétiques impliqués dans le développement du système nerveux, des muscles et des facteurs d'environnement. Ce domaine de compétence s'appuie sur l'existence :

- d'une structure de recherche fondamentale qui se consacre aux facteurs impliqués dans le développement du muscle (MYORES) coordonnée par le Dr Krystoff JAGLA dans l'unité mixte Université d'Auvergne - INSERM 384 de la faculté de Médecine de Clermont-Ferrand ;
- d'une structure de biologie moléculaire qui se consacre à l'étude des gènes *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3* et *TNNT1* responsables des myopathies congénitales à némaline impliquées dans certains syndromes arthrogryposiques (Dr J LUNARDI, Unité de Biochimie et Génétique Moléculaire, CHU de Grenoble)
- d'un centre de référence maladies rares neurologiques labellisé « neuropathies périphériques rares » au sein du CHU de Clermont-Ferrand (Pr Pierre Clavelou secteur adulte, Pr Odile BOESPFLUG-TANGUY, secteur enfant)
- d'un savoir faire dans la prise en charge orthopédique de ces patients au sein du service de chirurgie infantile du CHU de Clermont-Ferrand (Pr Alain TANGUY). Cette prise en charge qui doit être précoce et longue, nécessite une expertise hautement spécialisée afin d'évaluer et de rétablir au mieux la fonctionnalité nécessaire à la déambulation et à l'utilisation des mains. L'équipe du service de chirurgie infantile du CHU de Clermont-Ferrand a développé ce domaine d'expertise à partir de sa longue expérience dans la prise en charge de déformations congénitales fixées des membres plus fréquentes comme les pieds bots et les mains bottes. Un à 2 nouveaux cas par an sont ainsi pris en charge sur le plan chirurgical avec un suivi très étroit durant les 10

premières années de vie, se poursuivant jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte constituant un suivi actif multidisciplinaire de 45 patients.

**2. Les anomalies de segmentation vertébrales (CHU de Clermont-Ferrand, CHU de Lyon).** Il s'agit d'anomalies rares du développement des vertèbres plus ou moins complexes qui se manifestent par une scoliose congénitale évolutive. Outre leur risque neurologique en cas d'instabilité, les déformations rachidiennes sont responsables d'insuffisance respiratoire souvent grave. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire afin d'évaluer leur caractère isolé ou associé à d'autres malformations (en particulier rénales et du système nerveux), leur étiologie, leur prise en charge fonctionnelle puis chirurgicale à un âge acceptable pour la croissance. Le service de chirurgie infantile du CHU de Clermont-Ferrand a développé des **techniques chirurgicales et anesthésiques innovantes** pour les patients atteints de déformations rachidiennes malformatives isolées ou associées (puzzles vertébraux, hémivertèbres, spondylolisthésis) ou survenant sur des terrains particuliers (atteintes neuromusculaires associées, insuffisance cardio-respiratoires). Son expertise a été renforcée par celle du Professeur Jean Dubouset (staff mensuel de présentation de dossiers). 3 à 5 nouveaux cas par an sont ainsi pris en charge sur le plan chirurgical constituant un suivi actif multidisciplinaire de 87 patients.

**3. Les hernies diaphragmatiques (CHU de Clermont-Ferrand).** La Hernie Diaphragmatique Congénitale (HDC) affecte environ 1 nouveau-né sur 3000. Elle se caractérise par une anomalie de développement du diaphragme qui laisse persister un orifice entre la cavité abdominale et la cavité thoracique. Cette communication conduit à la migration de viscères abdominaux dans le thorax et elle réduit l'efficacité des mouvements respiratoires fœtaux. Il en résulte une hypoplasie pulmonaire favorisée par l'effet de compression des viscères herniés et par un excès de fuite du liquide pulmonaire. La sévérité de cette hypoplasie conditionne les chances de survie (environ 50%). La HDC est associée à d'autres anomalies du développement dans 40% des cas (autres malformations, syndromes, anomalies chromosomiques). Leur description reste à ce jour incomplète et leurs déterminants génétiques sont souvent méconnus. Sur le plan clinique elle est sujette à des biais de publication liés au recrutement variable des différents acteurs de sa prise en charge. Dès la fin des années 1970 était dénoncé le biais de la « mortalité cachée » qui correspond aux décès survenus *in utero* ou avant le transfert vers un centre de référence pédiatrique. Ces décès n'apparaissent pas dans les séries publiées par ces centres de référence et améliorent artificiellement les performances de la prise en charge anténatale. La parade à ce biais est l'étude en population à la manière des recensements pratiqués par les registres. Nous avons récemment publié 2 articles sur la prise en charge anténatale de la HDC grâce aux données du registre Auvergne et du registre Centre-Est (Gallot D et al, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; Gallot D et al, *Ultrasound Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006). Le registre Auvergne est un outil précieux pour l'évaluation en population des capacités diagnostiques et des performances de prise en charge périnatale à l'égard de cette pathologie. Le défi des années à venir est l'évaluation pronostique précoce (deuxième trimestre) ainsi que l'optimisation des stratégies interventionnelles anténatales pour les cas les plus sévères. Cette prise en charge anténatale repose sur l'occlusion trachéale pour laquelle notre équipe collabore avec celle du Pr Jan Deprest, Katholieke Universiteit de Louvain, promoteur de l'occlusion trachéale per-foetoscopique en Europe. Parallèlement au développement de techniques d'imagerie destinées à apprécier la quantité de parenchyme pulmonaire, notre équipe a travaillé à l'identification de marqueurs protéiques pouvant participer à cette évaluation (collaboration avec le Pr Jean-Daniel Tissot de Lausanne). Enfin, la Jeune Equipe JE2447 ARDEMO Université d'Auvergne (Auvergne Rétinoïdes DEveloppement MORphogénèse) dirigée par le Pr Didier Lémery travaille sur l'influence des rétinoïdes dans le développement et la maturation pulmonaire (modèle lapin et culture cellulaire).

### C. Expertise pour plusieurs maladies géniques très rares

**A titre d'exemples, nous citons le syndrome de Lowe (CHU de Grenoble), le syndrome de Taybi-Linder (CHU de Lyon), le syndrome de Borjeson (CHU de St Etienne)**



**D. Expertise transversale du CR ADSM-ICE dans le domaine de l'épidémiologie des malformations et syndromes malformatifs rares**

**Registres CEMC-Auvergne, REMERA et RHEOP, voir annexes 2**

**Le registre des malformations congénitales de la région Auvergne (CEMC-Auvergne)** enregistre depuis 1983 les malformations congénitales dans les quatre départements de la région soit 400 cas chaque années (nés vivants ou morts nés, interruptions médicales de grossesse comprises). Les relations avec le CEMC-Auvergne sont d'autant plus étroites que le coordinateur du CR ADSM-A dirige le CEMC-Auvergne depuis sa création permettant ainsi la mise à disposition de données de terrain afin de rendre plus lisible par les médecins et les patients l'épidémiologie des malformations, les facteurs de risque (familiaux ou environnementaux), l'impact des mesures prises au niveau médical et des pouvoirs publics sur le diagnostic, la prise en charge et la prévention de certaines d'entre elles. Le CEMC appartient à différents réseaux nationaux et internationaux d'étude des malformations congénitales. **Il en est de même du nouveau registre des malformations REMERA (départements du Rhône, de l'Isère, de la Savoie et de la Haute-Savoie) qui a succédé au registre Centre-Est** qui surveillait depuis 1976 les départements de la région Rhône-Alpes, de la Bourgogne et du Jura. Au niveau français, ce sont deux des quatre registres de malformations nationaux, les autres étant ceux de Paris et du Haut et Bas Rhin. Au niveau international, **les registres sont membres de l'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), qui regroupe 35 registres répartis sur les 5 continents et d'Eurocat qui regroupe les données de divers centres européens.** La collaboration du Centre de Référence avec le CEMC-Auvergne et le REMARA est un atout important pour l'information des patients et la recherche dans le domaine des malformations. Nous nous proposons donc **d'utiliser ce domaine d'expertise pour l'étude épidémiologique des malformations et syndromes polymalformatifs rares non seulement au sein du CR ADSM-ICE mais également des autres centres constituant la FeCLAD.**

**2) Description des compétences médicales et techniques pour une prise en charge optimale de la pathologie :** *Il ne s'agit pas de décrire votre centre ou de chiffrer les moyens nécessaires ou ceux qui vous manquent mais de définir les grandes lignes des compétences indispensables pour une prise en charge optimale des pathologies concernées).*

▪ **Compétences médicales nécessaires dans le centre** (préciser seulement les types de spécialités nécessaires)

- **Génétiens cliniciens ayant une expérience en dysmorphologie** (mise en place et coordination de la prise en charge globale des patients présentant une ADE et de leurs familles)

- **Compétences paramédicales nécessaires dans le centre :** (préciser seulement les types de paramédicaux nécessaires : infirmière, kinésithérapeutes, ergothérapeutes...)

- **Animateur coordonnateur paramédical (conseiller génétique ou ARC)**

- **Conseiller génétique**

- **Psychologue et/ou pédopsychiatre**

- **Secrétaire médicale**

- **Compétences paramédicales nécessaires pour permettre au centre de fonctionner :**

- **Infirmière, puéricultrice**

- **Assistante sociale**

- **Diététicienne**

- **Sage femme**

- **Kinésithérapeute**

- **Ergothérapeute**

- **Orthophoniste**

- **Psychomotricien...**

- **Compétences techniques nécessaires pour permettre au centre de fonctionner**  
description du plateau technique nécessaire à la prise en charge : (préciser les domaines : biologie, imagerie, autre et la nécessité éventuelle d'un accès 24h/24))

**Pas de nécessité d'un accès 24h/24h :**

**Plateau technique d'évaluation et de prise en charge anténatale**

- Unité de médecine fœtale pour l'accueil des grossesses à haut risque

- Imagerie anténatale (Echographie, IRM)

- Prélèvements (trophoblastes, liquide amniotique, sang fœtal) ou gestes chirurgicaux anténataux

**Plateau technique d'évaluation et de prise en charge postnatale**

- unité de néonatalogie et réanimation néonatale

- unité de chirurgie infantile (orthopédique et viscérale)

**Plateau technique d'évaluation biologique**

- Biochimie spécialisée et de routine

- Génétique Moléculaire

- Cytogénétique

**Plateau technique d'évaluation anatomopathologique**

- laboratoire de Foetopathologie
- Service d'Imagerie Médicale

**Centre de ressources biologiques**

- ADN
- Cellules transformées : lymphoblastes, fibroblastes
- Tissus (biopsies, autopsie)
- liquides biologiques : sérum, plasma, urines, LCR, liquide amniotique ...

**Plateau technique informatique et multimédia**

- Outils informatiques et bases de données de syndromologie
- Equipement de télémédecine pour les visioconférences

**Plateau technique d'épidémiologie**

- Savoir faire des Registres des malformations CEMC-Auvergne et REMERA

**Types de spécialités dont les médecins du centre ont besoin pour la prise en charge mais qui n'ont pas besoin d'être incluses dans le centre ( ex : chirurgiens, médecin de réadaptation...)**

- **Compétences médicales : toutes les spécialités médicales et chirurgicales pédiatriques et d'adultes sont nécessaires: neurologie, cardiologie, pneumologie, néphrologie, endocrinologie, ophtalmologie, ORL, gastroentérologie, rééducation fonctionnelle, psychiatrie, odontologie et spécialistes des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, radiologie, chirurgie générale et spécialisée (cardiaque et thoracique, orthopédique, viscérale, urogénitale, maxillo-faciale)**
- **Compétences paramédicales : voir page précédente**

■ **La maladie soignée justifie d'organiser (ou non) au sein du centre de référence : (cocher si oui)**

- une garde sur place 24h sur 24
- une astreinte opérationnelle
- une astreinte de sécurité

■ **La maladie soignée justifie (ou non) que le centre dispose dans son hôpital de rattachement (cocher si oui)**

- un service de réanimation polyvalent
- un service de réanimation spécialisée dans la pathologie
- un diagnostic prénatal
- un conseil génétique
- service d'urgence hospitalière ; si oui, préciser si il est nécessaire d'avoir à disposition un SAU (service d'accueil d'urgence) ou un POSU (pôle d'orientation spécialisé d'urgence)

**3) Description des modifications éventuelles de prise en charge envisagées et des besoins futurs, compte tenu de l'évolution des techniques et de la recherche dans les 5 ans à venir et implications en terme d'organisation et de financement de ces changements : (ex : thérapie génique, médicaments orphelins prévus dans l'avenir...**

**A. Modifications de prise en charge**

L'amélioration de la prise en charge s'entend essentiellement en terme de **diagnostic étiologique précis, de dépistage précoce des complications, de la mise en place des traitements symptomatiques** à adapter à chaque maladie et d'**orientation vers des filières de soins et/ou des mesures socioéducatives adaptées**. Cette prise en charge s'étend de plus en plus à des patients adultes sortis des filières de soins spécifiques qui se dirigent vers une prise en charge adaptée lorsqu'une structure référente devient lisible pour les familles ou les intervenants médicaux ou paramédicaux en contact direct avec ces patients. Dans cette optique, le rôle des associations de patients est majeur pour soutenir et partager les expériences des familles soumises à la méconnaissance de ces maladies du grand public et de la plupart des professionnels de santé. Un des objectifs du centre de référence est aussi de devenir un **média performant pour l'information et la formation** des acteurs de santé de proximité.

**L'évolution des techniques de génétique moléculaire et de cytogénétique moléculaire**, dont la CGH microarray (hybridation génomique comparative sur puces à ADN) est un exemple, **va** permettre de poursuivre **la mise en évidence des anomalies génétiques en cause** chez un nombre croissant de patients. Ceci a pour intérêt l'obtention de marqueurs diagnostiques précis, conduisant à une meilleure prise en charge médicale, un conseil génétique précis et une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques en cause.

Dans le domaine des ADE, la confrontation de ces données moléculaires aux données épidémiologiques d'environnement permet maintenant d'aborder le **caractère multifactoriel de bon nombre des pathologies malformatives**. La présence au sein du centre de référence d'une longue expertise dans le domaine de l'épidémiologie des malformations nous permettra de développer cet aspect clef en matière de santé publique pour aborder le problème de la **prévention**.

Si les perspectives de thérapie génique ne semblent pas devoir être attendues à court terme dans les ADE, on peut anticiper l'apparition de **thérapies médicamenteuses dans un nombre croissant de pathologies malformatives rares**. Plusieurs traitements médicamenteux sont en phase d'essai clinique, comme par exemple le **Minoxidil dans le syndrome de Williams et Beuren (dans notre CR)** et la Simvastatine dans le syndrome de Smith-lemlé-Opitz. D'autres sont déjà utilisés en pratique courante, comme les bêta-bloquants dans le syndrome de Marfan, les bêta-bloquants et la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis et l'hormone de croissance (GH) dans le syndrome de Prader-Willi. Des traitements curatifs (enzymothérapies substitutives) sont proposés dans plusieurs maladies métaboliques comme certaines mucopolysaccharidoses (maladie de Hunter) ou encore la maladie de Pompe. Enfin, l'amélioration des techniques chirurgicales (reconstruction 3D, foetoscopie) et anesthésiques (foetus, temps d'intervention) ouvrira des possibilités reconstructives dans des situations jusque là inaccessibles.

L'augmentation de l'espérance de vie de patients atteints d'ADE du fait d'une meilleure prise en charge des malformations ou complications pouvant compromettre le pronostic vital depuis trente ans, va amener à **ré-évaluer le suivi médical** de nombre de ces patients dans les années à venir. L'expérience du CR (site Saint Etienne) dans le domaine de la **Trisomie 21** en est un excellent exemple. En effet, les personnes trisomiques qui parviennent actuellement à l'âge adulte ont un meilleur niveau éducatif qu'auparavant et donc une meilleure possibilité d'insertion sociale en milieu ordinaire ou en tout cas en milieu moins protégé. Les exigences en termes de santé sont ainsi, maintenant, les mêmes que pour les personnes ordinaires. Un des problèmes majeurs à l'âge adulte est le risque accru de démence de type Alzheimer à un âge relativement précoce. On estime qu'environ 30% des personnes porteuses de

trisomie 21 de plus de 40-50 ans sont concernées. On peut espérer des progrès dans les traitements de cette complication, probablement d'autant plus efficaces qu'ils sont débutés précocement. Cela nécessite un dépistage précoce de ce déclin cognitif et surtout un diagnostic différentiel d'affections variées pouvant se présenter de façon similaire (par exemple hypothyroïdie, surdité ou dépression, pour citer les plus classiques). Des outils de dépistage précoce de la démence chez les personnes porteuses de trisomie 21 commencent à exister. Il importe de les améliorer et de les valider. La mise en évidence d'un déclin cognitif nécessite une évaluation périodique, ce qui impose, là encore, un suivi régulier.

Inversement, toutes les personnes porteuses de trisomie 21 ne développent pas une maladie d'Alzheimer, alors qu'elles ont toutes le même déterminisme génétique favorisant cette affection (la présence du gène APP, situé sur le chromosome 21, en trois copies). Il est intéressant de rechercher dans cette population les facteurs de protection de l'Alzheimer. Ceci fait partie des études que nous mettons en place.

Enfin, les travaux actuels sur les gènes de la région dite "critique" du chromosome 21 (DSCR) et notamment de DIRK1A et DSCR1, pourraient déboucher à court ou moyen terme sur des propositions d'essais thérapeutiques susceptibles d'améliorer les déficits (immunitaires notamment), voire le fonctionnement cognitif des personnes. Améliorer notre connaissance de l'état de santé des personnes porteuses de trisomie 21 est un prérequis indispensable à de tels essais.

Dans tous ces domaines, épidémiologie, clinique, physiopathologie, thérapeutique, la connaissance acquise dans le centre de référence sera relayée par le biais de publications au niveau national et international pour participer activement à l'amélioration des connaissances et des pratiques dans le domaine des malformations congénitales et des syndromes génétiques rares.

## **B. Besoins futurs**

Cette évolution de la prise en charge nécessite 1) pour le patient une meilleure lisibilité de ces maladies auprès des acteurs médicaux et sociaux ainsi qu'une meilleure structuration des protocoles de prise en charge, 2) pour les structures référentes, une évaluation épidémiologique en terme non seulement d'incidence mais également de suivi de cohortes.

### **Au sein des différents sites du centre de référence les conséquences seront donc les suivantes :**

***Dans le domaine du soin direct au patient*** l'augmentation de la demande et du nombre de patients ainsi que la nécessité de la mise en place d'un « parcours de soins » et d'une coordination effective des actions non seulement au sein des différents acteurs hospitaliers mais surtout extrahospitalier va nécessiter la création au sein du centre de référence :

- de **postes de médecins** supplémentaires ayant une expertise en génétique médicale afin de répondre à la demande de consultations qui s'accroît, de faire bénéficier chaque patient d'une prise en charge optimale en terme d'expertise diagnostique ou d'orientation vers les filières de soins adaptées et de remplir cet objectif d'éducation,
- de personnels destinés à optimiser l'interface entre les patients et les sites du centre de référence : **coordonnateurs paramédicaux** avec une formation de conseillers en génétique **et** secrétaires médicales
- de **postes de psychologues** du fait de la nécessité d'une aide psychologique non seulement à l'annonce du diagnostic d'une maladie génétique et/ou d'un handicap, mais également tout au long de la prise en charge des patients et de leur famille du fait de la gravité des syndromes malformatifs, de leur caractère permanent, et des possibilités de conseil génétique et de diagnostic prénatal

***Dans le domaine des missions de santé publique***, le renforcement indispensable de l'évaluation épidémiologique de la pathologie en terme d'incidence, de prévalence, de suivi de cohortes nécessite :

- la mise en place d'une structure coordonnatrice dans ce domaine : médecin épidémiologiste, personnel pour le recueil des données
- une informatisation des données patients non seulement pour le partage des données médicales au sein du CR ADSM-ICE en lien avec les autres CR constituant la FeCLAD mais également pour des études épidémiologiques.

Pour répondre à ces besoins nous proposons donc :

**1) en terme de personnels**

**Pour la région Rhone-Alpes**

**CHU de Lyon** (site coordonnateur du CR, sites de prise en charge 1 et 2)

1 ETP médecin PH, 1 ETP coordonnateur paramédical (conseiller génétique), 1 ETP psychologue, ½ ETP secrétaire

**CHU de St Etienne** (site de prise en charge 3)

1 ETP médecin PH, 1 ETP psychologue

**CHU de Grenoble** (site de prise en charge 4)

1 ETP conseiller génétique, ½ ETP psychologue, 1 ETP secrétaire

**Pour la région Auvergne**

**CHU de Clermont-Ferrand** (site coordonnateur en matière d'épidémiologie, site de prise en charge 5) : 1 ETP médecin PH, 1 ETP coordonnateur paramédical (conseiller génétique)

**2) en terme de base de données informatiques**

un coût actuellement estimé de 15 000€/an

### (III) Description du centre candidat

#### 1) Activité:

1-1 – Nombre de malades suivis durant ces 4 dernières années :

Les chiffres indiqués représentent essentiellement des consultations d'expertise dysmorphologique.

#### 1-1-1 Centre Rhône-Alpes, CR ADSM-RA

Années :	2003	2004	2005	2006
- LYON	1503	1552	1623	1653
- GRENOBLE	600	650	650	650
- ST ETIENNE (dont nouveaux)	1335 (1028)	1330 (1031)	1335 (1029)	1321 (1035)
Total malades Région Rhône-Alpes (consultations)*	3438	3582	3608	3624

#### 1-1-2 Centre Auvergne, CR ADSM-A

Années :	2001	2002	2003	2004
- Malades (consultations)	841 (CF)	851 (CF)	877 (CF)	890 (CF)
- nouveaux malades (consultations)	635	643	666	681

\* Nombre de malades vus dans l'année quelque soit le type de prise en charge

\*\* Nombre de malades nouveaux vus dans l'année

La moitié à 2/3 tiers environ des malades de l'ensemble des sites du centre CR ADSM-ICE (selon les services) sont de nouveaux malades.

1-2 – Description de la zone d'attraction correspondante du centre (régionale, interrégionale, nationale, internationale)

Les praticiens issus des 5 sites qui forment le CR ADSM-ICE assurent la quasi-totalité des consultations de génétique des syndromes malformatifs (enfants et adultes) des 2 régions administratives Rhône-Alpes et Auvergne ainsi qu'une grande partie des consultations des départements limitrophes. Le bassin de population est estimé à plus de 7 millions d'habitants.

Dans le cadre de son expertise hautement spécialisée dans le domaine de **certaines maladies chromosomiques ou multifactorielles rares** (Trisomie 21, Williams, arthrogryposes, malformations du rachis, hernies diaphragmatiques, Lowe...), le CR ADSM-ICE collabore avec des équipes françaises, européennes, américaines pour le diagnostic moléculaire, chromosomique et la recherche de corrélations génotype-phénotype ainsi que pour la prise en charge des patients et de leurs familles.

## **2) Description de l'organisation de la prise en charge telle qu'elle est actuellement effectuée**

2-1 Description de la prise en charge actuelle et de ses objectifs : *(décrire l'organisation des soins selon les items proposés dans l'annexe 2 - guide page 4)*

La proposition d'un centre de référence réparti sur plusieurs sites hospitaliers dans l'interrégion Centre-Est se justifie par **la collaboration et la complémentarité** qui existe depuis de nombreuses années entre tous les praticiens concernés des 5 sites. Cette collaboration se traduit notamment :

### **Au plan clinique :**

- par la réunion bi-mensuelle en visioconférence (2 heures) du groupe de Génétique Rhône-Alpes (Lyon-Grenoble-St Etienne) permettant l'échange d'informations scientifiques et la discussion de cas cliniques, qui intégrera prochainement Clermont-Ferrand (Auvergne).
- par les réunions du « 3<sup>ème</sup> Jeudi de Necker » auxquelles participent depuis plus de 30 ans tous les médecins généticiens de France pendant une journée par mois.
- par le travail épidémiologique que constitue l'établissement des données des registres de malformations en Rhône-Alpes et Auvergne

### **Au plan biologique :**

- par l'organisation effective des laboratoires de génétique moléculaire de l'interrégion Centre-Est en réseau pour répartir les activités coûteuses de diagnostic moléculaire, et ainsi éviter les redondances, pour la plupart des maladies génétiques actuellement connues.
- par plusieurs publications et communications communes où les généticiens cliniciens de plusieurs sites du CR ADSM-ICE sont associés.

### **a-c) Activités de diagnostic**

Au sein de chaque site, la prise en charge est initiée par une première consultation de génétique médicale dont la durée est, en général, d'au moins une heure. A partir des éléments recueillis sur les données généalogiques, l'anamnèse et l'examen clinique, des examens complémentaires sont prescrits à visée de diagnostic, de pronostic ou de surveillance en fonction de l'expertise clinique réalisée. Une deuxième consultation de génétique est réalisée à distance pour rendre les résultats d'examens et annoncer le diagnostic. Le moment de l'annonce du diagnostic et de l'éventuel handicap associé fait l'objet d'une **proposition d'accompagnement psychologique** pour la famille.

Etant donné le caractère très rare des ces ADE, l'étape du diagnostic peut être longue en temps et coûteuse en examens complémentaires, même pour des praticiens ayant une longue expérience. Une



difficulté supplémentaire vient du fait qu'il n'existe pas toujours de marqueurs biologiques permettant de confirmer le diagnostic clinique. Pour ces deux raisons, **le partage des observations médicales au sein d'un centre de référence « multi-sites », dans le respect des règles déontologiques et des législations sur le secret médical**, permet de confronter les avis et ainsi d'améliorer les procédures de diagnostic.

#### **d) Conseil génétique**

Par définition, les consultations de génétique du CR ADSM-ICE ont vocation à donner un conseil génétique, c'est-à-dire informer les patients, ou la famille, sur la nature de la pathologie, son mode de transmission et le risque de récurrence pour les parents du cas index ou les apparentés. Les moyens de prévenir la récurrence en organisant un diagnostic prénatal sont également explicités. La pertinence d'un diagnostic prénatal est systématiquement discutée avec les familles de patients et des membres agréés des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal de chaque CHU, dont des psychologues, car, très souvent, la seule alternative, en cas de fœtus atteint de la même pathologie, est l'interruption de grossesse pour un motif médical.

#### **e) Organisation et suivi de la prise en charge :**

La prise en charge a une triple fonction :

##### **1) Suivi des aspects cliniques et génétiques**

Il s'agit du suivi médical avec la planification des contrôles paracliniques, le dépistage des complications afin d'éviter des situations de handicap surajouté et la mise en place de conseils thérapeutiques voire éducatifs.

##### **2) Réévaluation diagnostique**

Il est très important de revoir les patients en consultation après un certain temps d'évolution pour une nouvelle expertise clinique et proposer d'autres investigations lorsque le diagnostic n'avait pas été posé ou était simplement suspecté.

##### **3) Coordination du suivi médical spécialisé**

Le suivi nécessite souvent l'avis de multiples spécialistes. Le CR ADSM-ICE peut participer à la coordination de la prise en charge des patients en établissant un programme de consultations séparées ou multidisciplinaires, et en proposant une thérapeutique innovante et en assurant sa diffusion (ex : bêta-bloquants dans le syndrome de Marfan, Mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis, Minoxidil dans le syndrome de Williams et Beuren)

Les consultations de génétique ne sont pas limitées par l'âge des patients et assurent ainsi une continuité de la prise en charge de l'enfant à l'adulte.

#### **f) Formation et information des professionnels de santé**

##### *Auprès des médecins*

Tous les membres du CLADE-ICE assurent régulièrement des formations auprès des étudiants et des médecins généralistes ou spécialistes (enseignements post-universitaires, diplômes inter-universitaires : pédiatres, neurologues, obstétriciens...) pour les sensibiliser au diagnostic et à la prise en charge des maladies génétiques, au sein de leurs régions (voir les CV).

Les membres du CLADE-ICE participent également à des réunions médicales multidisciplinaires de neuropédiatrie, d'orthopédie pédiatrique ou de médecine fœtale, sur chaque site et aux niveaux interrégional, national et international.

##### - Réunions de dysmorphologie

- réunions hebdomadaires (tous les sites)
- réunions bi-mensuelles régionales en visioconférence (Lyon, Grenoble et St Etienne)
- réunions mensuelles nationales (3<sup>e</sup> jeudis, Necker-EM, Paris)
- réunions bi-annuelles internationales (sessions « unknown » des congrès internationaux)

- Réunions pluridisciplinaires
  - o orthopédie-génétique mensuelles (Lyon)
  - o neuropédiatrie-génétique (ex : Lyon : PHRC retard mental lié à l’X, Clermont-Ferrand)
  - o dysmorphologie-oncogénétique (en cours de mise en place à Lyon)
  - o dysmorphologie-dermatologie (ex : Clermont-Ferrand)

- Consultation multidisciplinaires

Des consultations multidisciplinaires de diagnostic sont organisées dans certains sites à la demande ou de façon régulière (dysmorphologie-chirurgie, dysmorphologie-neurogénétique, dysmorphologie-obstétrique, en particulier dans le contexte des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal). Des consultations multidisciplinaires de suivi sont proposées aux patients qui présentent certaines pathologies multisystémiques identifiées :

- o Williams et Beuren: Lyon
- o Neurofibromatose type 1 : Clermont-Ferrand, Lyon
- o Huntington (diagnostic présymptomatique) : Lyon, Clermont-Ferrand
- o Sclérose tubéreuse de Bourneville : Lyon-Saint-Etienne

*Après des acteurs de santé publique*

- Diffusion annuelle des revues « Dysplasie » et « La revue du CEMC » : revue des registres de malformations des régions Rhône-Alpes et Auvergne (*annexe 5*)
- Participation à des colloques régionaux sur les malformations

**g) Relations avec l’administration**

Les membres du CR peuvent interagir de façon individuelle, par leur participation à des commissions officielles, et, de façon collégiale, par leur participation au Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale et à la Société Française de Génétique Humaine.

A titre d’exemples, le Pr P EDERY est un interlocuteur des structures administratives des Hospices Civils de Lyon (HCL) en sa qualité de chef de service et de coordonnateur du Collège de Génétique du CHU de Lyon. Le Pr P-S JOUK est un interlocuteur des structures administratives du CHU de Grenoble en sa qualité de chef de service et de responsable de pôle d’activité médicale, PAM).

**h) Relations avec les associations de malades**

Les médecins du CR ADSM-ICE entretiennent des relations privilégiées avec les Associations de Malades, par la participation régulière aux réunions de ces Associations et, dans de nombreux cas par une implication active dans leur comité scientifique. Les liens sont étroits avec l’association Syndrome de Williams et avec l’association Valentin APAC (*annexe 4*). Ces associations ont développé des liens internationaux avec d’autres associations de patients.

**A titre d’exemples :**

- Trisomie 21 France : B de FREMINVILLE, conseil scientifique et administratrice (Trisomie 21 Loire et de Trisomie 21 France)
- Trisomie 21 Loire et Trisomie 21 France : R TOURAINE, Président du Conseil Scientifique (Trisomie 21 France), Vice-président et Administrateur
- Association du Syndrome de Williams : P-S JOUK, conseil scientifique
- Institut Européen des Génotomations (actuel REMERA) : P EDERY, président du conseil scientifique
- Valentin APAC : D SANLAVILLE (service du Pr P EDERY), conseil scientifique
- Eurocat (CF) : regroupement de registres de malformations au niveau européen. Représentant du CEMC-Auvergne : C FRANCANET
- ICBDM international clearinghouse for Birth Defects monitoring Systems : regroupement de registres de malformations au niveau mondial. Représentant du CEMC-Auvergne : C FRANCANET

**i) Projets de recherche coordonnés par les membres du CR**

**P EDERY**

- Génétique de la scoliose : Fondation Cotrel-Institut de France 2006 ; PHRC régional 2001
- Exploration par CGH microarrays de 50 patients présentant une ADE avec retard mental : Actions Incitatives, 2006
- Génétique du syndrome de Taybi-Linder : Contrat Faculté Lyon Nord, 2005
- Participation à de nombreux programmes de recherche, ex : PHRC national 2006 « Efficacité du Minoxidil chez les enfants atteints du syndrome de Williams et Beuren », demande de PHRC National 2006-2007 « Etude par CGH array de 100 fœtus présentant un syndrome polymalformatif »

**R TOURAINE**

- 2000 : « Etat actuel des besoins de santé et de l'insertion sociale et professionnelle des personnes porteuses de trisomie 21 adultes »
- 2004 : « Evaluation d'une population d'adultes porteurs de trisomie 21 sur le plan médical, de l'autonomie et des habiletés sociales »

**C FRANCANNET**

- Réseau PGL.NET, un réseau multidisciplinaire de recherche clinique labellisé par le comité GIS-Maladies Rares dédié à la prise en charge du paragangliome familial
- Etude clinique et moléculaire, évolution à long terme de la Dystrophie Thoracique de Jeune, PHRC national
- Etude CAFE : PHRC Inter-régional 2006 : Conduites addictives chez la femme enceinte. Prévalence en période d'Organogénèse et impact sur le développement fœtal CAFE). Promoteur CHU Clermont-Ferrand

2-2 Description des personnels effectuant la prise en charge :
<b>2-2-1 Equipe de centre de référence :</b>
<p>■ <b>Personnel médical du centre:</b> noms des médecins référents en plus du coordinateur, statut de chacun et spécialité, % de temps pour chacun dans la prise en charge de la pathologie, ancienneté et expérience dans le domaine de la pathologie</p>
<p><b>Nom, statut, spécialité, % temps pour le groupe de pathologies, années d'expérience</b></p>
<p><b><u>CR ADSM-RA</u></b></p>
<p><b>Lyon</b></p> <p>P. EDERY, PU-PH Génétique, coordonnateur CR ADSM-ICE, TP, expérience 20 ans, anomalies du développement embryonnaire et syndromes malformatifs, génétique et pédiatrie</p> <p>H. PLAUCHU, PU-PH Génétique, 15% TP, expérience 32 ans</p> <p>M.-P. CORDIER, PH Génétique, TP, expérience 29 ans, anomalies du développement embryonnaire et syndromes malformatifs, génétique et pédiatrie</p> <p>S. DUPUIS-GIROD, PH contractuel Génétique, 20% TP, expérience 8 ans</p> <p>M. TILL, PH Génétique, TP, expérience 21 ans, anomalies du développement embryonnaire et syndromes malformatifs, génétique et pédiatrie</p>
<p><b>Saint-Etienne</b></p> <p>B DE FREMINVILLE, PH, Genetique, 66%, 16 ans d'expérience en génétique, cytogénétique et particulièrement pour le suivi des personnes porteuses de T21</p> <p>F. PRIEUR, PH, Genetique, 66%, 20 ans d'expérience en dysmorphologie, anomalies du développement, génétique et cytogénétique</p> <p>R. TOURAINE, PH, Genetique, 50%, 20 ans d'expérience en dysmorphologie, anomalies du développement, génétique et biologie moléculaire. Impliqué dans le suivi des personnes porteuses de trisomie 21</p>
<p><b>Grenoble</b></p> <p>P.-S. JOUK, PU-PH Génétique, TP, expérience 29 ans, anomalies du développement embryonnaire et syndromes malformatifs, génétique et cardiologie</p>
<p><b><u>CR ADSM-A</u></b></p>
<p><b>Clermont-Ferrand</b></p> <p>C. FRANCANNET, PH Génétique, coordonnatrice CR ADSM-A, 90% TP, expérience 23 ans : génétique, pédiatrie et responsable du registre (CEMC-Auvergne) depuis 1983</p> <p>O. BOESPFLUG-TANGUY, PU-PH Génétique, 10% TP</p>
<p>■ <b>Personnel paramédical du centre:</b></p>
<p>- Existence d'un coordonnateur paramédical identifié : statut, % de temps passé, ancienneté dans le poste, expérience dans le domaine de la maladie</p>
<p>Interrégion Centre-Est : pas de poste de coordonnateur paramédical. Les secrétariats de chaque site gèrent les demandes de consultations et d'avis pour les ADE</p>

- Autres personnels : statut, type % de temps

**Site 1 (Lyon, Debrousse) :**

- 1 poste TP secrétariat (expérience 20 ans en génétique),

- 1 poste 0,3 TP de psychologue,

Pas de poste d'infirmière (infirmières de la consultation de médecine partagées avec des services de pédiatrie), ni poste d'assistante sociale (assistante sociale partagée avec des services de pédiatrie)

**Site 2 (Lyon, Hôtel-Dieu/Edouard Herriot) :**

- 2,75 TP secrétariat,

- 0,2 TP psychologue,

- 0,75 TP Infirmière (IDE)

**Site 3 (St Etienne) :**

- 1 TP Conseiller Génétique

- 2 TP secrétariat,

Pas de psychologue (recours aux services ponctuels de la Psychiatrie de liaison), utilisation de l'assistante sociale de la consultation de Pédiatrie et des infirmières du Centre de prélèvement Mère-Enfant.

**Site 4 (Grenoble) :**

Pas de personnel paramédical. Psychologues, assistantes sociales et secrétaires partagées.

**Site 5 (Clermont-Ferrand) :**

- IDE : 2 ETP dans le service de génétique médicale. 30% du temps consacré à la pathologie concernée (programmation des bilans, préparation et exécution des prélèvements sanguins pour les patients en externe mais également en hospitalisation).

- Secrétariat médical, 2 ETP dans le service de génétique médicale. 50% du temps consacré à la pathologie concernée.

- Psychologue, 0,1 ETP dans le service de génétique médicale. Expérience dans le domaine : 15 ans, 50% du temps consacré à la pathologie concernée

**2-2-2 Correspondants hospitaliers (secteur public ou privé) travaillant avec le centre de référence sans en faire partie mais aidant à la prise en charge en apportant leurs compétences :**

■ **Les médecins**

- Correspondants médicaux hospitaliers concourant à la prise en charge et travaillant dans le même hôpital nombre, préciser les noms, le type de spécialité et statut des médecins travaillant dans le même hôpital:

**CR ADSM-RA**

**Lyon**

Au cours de l'année 2007, l'ensemble des spécialités pédiatriques, l'ophtalmologie et l'ORL, seront regroupées sur le grand hôpital Femme mère Enfant (HFME) de Lyon.

Les correspondants médicaux des médecins du CR du CHU de Lyon pour les syndromes malformatifs sont indiqués :

- Rééducation Fonctionnelle enfants : C. Bérard, PH et I. Hodkinson, PH
- Pédopsychiatrie : H Desombre, PH, C. Paccalin, PH
- Cardiologie pédiatrique: F Sassolas, PH, N Pangaud, S Di Filippo, PU-PH, A Bozio, PU-PH
- Endocrinologie pédiatrique : M. Nicolino, PUPH, P. Chatelain, PUPH et M. David, PUPH
- Gastro-entérologie pédiatrique : A. Lachaux, PUPH
- Ophtalmologie : P. Denis, PUPH et F Beby, PH
- Neuropédiatrie : V des Portes, PUPH
- Maladies métaboliques : N Guffon, PH
- Radiologie Pédiatrique: J.-P. Pracros, PUPH et L. Guibaud, PUPH
- Chirurgie pédiatrique : J. Bérard, PUPH (orthopédie) ; P. Mouriquand, PUPH (chir. urogénitale) ; P.-Y. Mure, PUPH (chir. viscérale) ; C. Paulus (chir. maxillo-faciale)
- Néphrologie pédiatrique : P. Cochat, PUPH
- ORL : P. Froehlich, PUPH ; E. Truy, PUPH ; G. Lina-Granade, PH
- Hématologie-Immunologie pédiatrique: Y. Bertrand, PUPH, C. Pondarré, MCU-PH
- Néonatalogie : O Claris, PU-PH
- Gynécologie – Obstétrique: P. Gaucherand, PUPH et le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
- Médecine de la reproduction : J-F Guérin, PU-PH
  
- Biochimie et Génétique moléculaire : Y. Morel, PU-PH ; L. Michel, PH ; I. Maire, PH ; C. Vianney-Saban, PH ; Ph. Latour, PH ; D. Cheillan, PH
- Cytogénétique : P EDERY, PU-PH (chef de service), D. Sanlaville, MCU-PH
- Fœtopathologie : R. Bouvier, PH ; F. Dijoud, PH
- Centre de Ressources Biologiques : M-T Zobot, PH

**St Etienne**

Les correspondants médicaux pour la trisomie 21 sont indiqués ici :

- Cardiologues :Pr Teyssier (PUPH), Dr Berthaud (PHA)
- Endocrinologue : Pr Estour (PUPH), Dr Vergely (PH)
- Pédiatres Endocrinologue : DR O Richard (PH), Dr C Raynaud (PHA)
- Neuro pédiatre : Dr G Damon (PH)

- Pneumologue : Dr Courtfortune (PH)
- ORL : Pr Martin (PUPH), Dr Chardon Roy (PH)
- Ophtalmologie: Pr Gain (PUPH), Dr Gérard (PHA)
- MPR : Pr Gautheron (PUPH), Dr Ebermeyer (PH), Dr Molly (PH)
- Pédopsychiatres : Dr Blanchon (PH), Dr Lecavelier (PH)
- Psychiatres : Dr Larrivé (PH), Pr Massoubre (PUPH)
- Neurologue : Dr Thomas Antéron (PH)
- Hématologie : Dr Absi (Médecin EFS)
- Médecine interne : Pr Cathébras (PUPH), Dr Charmion (PH)
- Stomatologie : Pr Seguin (PUPH)

### **CR-ADSM-A**

#### **Clermont-Ferrand**

Le CR ADSM-A s'articule autour d'une expertise en dysmorphologie de son coordonnateur (Christine FRANCANNET) et s'appuie pour la prise en charge spécifique sur des réseaux régionaux déjà structurés dans lesquels le service de génétique médicale joue un rôle actif :

#### **Fédération troubles du développement et du handicap de l'enfant (FédHane) du CHU de Clermont-Ferrand (coordination O Boespflug-Tanguy).**

- Service de chirurgie pédiatrique : Pr A Tanguy (PU-PH)
- Service de Pédiatrie A (Pr A Labbé, PU-PH) : en particulier **l'unité de néonatalogie** (Dr Vanlieferinghen, PH), unité de réanimation pédiatrique (Dr B. Bœuf, PH), unité de pneumologie infantile
- Service de Cardiologie, en particulier son **UF de cardiopédiatrie** : Pr JR Lusson (PU-PH), Dr C Dauphin (PH).
- Service de Pédiatrie B, **unité de néphrologie**, Dr JB Palcoux (PH), **unité de digestif-nutrition**, et d'**endocrinologie**, Dr H Carla (PH)
- Service d'Ophtalmologie, en particulier **l'unité multidisciplinaire d'évaluation neurovisuelle** : Dr H Dalens (PH), Dr F Chiambaretta (PH)
- Service d'ORL en particulier **l'unité d'exploration auditive** : Pr T Mom (PU-PH)
- Service de **Dermatologie** ; Dr M D'Incan (PU-PH)
- Service de **chirurgie maxillo-faciale** Pr Mondié (PU-PH)
- Service de **psychiatrie infanto-juvénile**, Dr Geneste (PH) incluant une unité de dépistage et de prise en charge de l'autisme et une unité de dépistage et de prise en charge des troubles du langage et des apprentissages (Dr S Levallois, PH)
- **Unité de Radiologie Infantile** : Dr D Campagne (PH), Dr F Gaspard (PH)
- Unité de Soins Spécifiques, Service d'Odontologie, en particulier le **Centre de Santé Bucco-Dentaire pour les personnes Handicapés** (CSBDH), Dr M Hennequin, (PH)
- Service d'**Anatomie et cytologie pathologique** de l'Hôtel Dieu en particulier sa structure de foetopathologie, Pr Dechelotte (PU-PH) et Dr AM Beaufrère (PH)

#### **Réseau Périnatal d'Auvergne coordonné par l'unité de médecine fœtale du CHU de Clermont-Ferrand (Pr D Lhemery, PU-PH)**

- Dr D Gallot (PH)
- Dr H. Laurichesse (PH)

#### **Fédération Génétique Humaine-Auvergne**

- Unité de biologie moléculaire du service de biochimie Pr V Sapin, Pr I Creveaux, Dr F Niel (PH)
- Service de cytogénétique, Pr P Vago, Dr C Goumy (MCU-PH), Dr Perissel (MCU-PH),

Dr A Geneix (MCU-PH)

Unité d'oncogénétique clinique et moléculaire Pr YJ Bignon

- Correspondants médicaux hospitaliers concourant à la prise en charge et travaillant dans un hôpital différent, préciser les noms, le type de spécialité et statut des médecins travaillant
- Nos correspondants cliniciens spécialistes en médecine d'adulte sont ceux ayant développé, dans leur spécialité, une expertise en génétique, en particulier dans le domaine des ADE.
- En biologie, les diagnostics de génétique moléculaire ou de cytogénétique sont réalisés dans de très nombreux sites dépendant du CR ADSM-ICE (ex : Service de cytogénétique du Pr P Edery, Service de génétique du Dr R Touraine) ou répartis dans d'autres CHU de l'interrégion Centre-Est ou de France, ou à l'étranger. Excepté pour les pathologies génétiques les plus fréquentes (Syndrome X fragile, caryotype standard avec FISH 22q11 par exemple), chaque laboratoire a développé des spécificités propres et performantes dans des domaines différents (recherche de microremaniements chromosomiques dans les syndromes malformatifs inexplicables avec retard mental par CGH array à Lyon, Retard mentaux syndromiques liés à l'X à St Etienne, par exemple). **Il s'agit là d'un exemple supplémentaire de la complémentarité qui existe entre les différents CHU de Centre-Est et qui constituent le CR ADSM-ICE.** Nous n'avons cité dans chaque entrée que le laboratoire local, lorsqu'il réalise certaines analyses utiles à la prise en charge des malades du CR. Nous n'avons pas listé les trop nombreux laboratoires situés en dehors des sites.

### **CR ADSM-RA**

#### **Lyon**

- Néonatalogie : Pr G Putet, PU-PH, Croix-Rousse, Lyon
- Médecine Interne : I Durieu, PU-PH, Lyon-Sud
- Réadaptation Fonctionnelle adulte : J.-C Bernard, B. Biot, Centre des Massues, Lyon
- Cardiologie : P Bouvagner, MCU-PH, Edouard Herriot, Lyon
- Chirurgie cardiaque thoracique et vasculaire : J Ninet, PU-PH, J-M Chevalier, PU-PH, Hôpital Cardiologique, Lyon
- Pneumologie : J-F Cordier, PU-PH, Hôpital Cardiologique, Lyon
- Dermatologie : A-L Souillet
- Endocrinologie : M Pugeat, PU-PH, HFME, Lyon
- Gastro-entérologie : J-A Chayvialle, PU-PH, Edouard Herriot, Lyon
- Chirurgie crânio-faciale : J.-L Béziat, PUPH, Croix-Rousse, Lyon
- Rhumatologie : P Delmas, PU-PH, Edouard Herriot, Lyon
- Odontologie : P Farges, PU-PH, Faculté d'Odontologie, Lyon
  
- Pédiatres des CHG de Valence, Bourg, Roanne, Villefranche, Vienne
  
- Génétique moléculaire : A Calender, PU-PH, Edouard Herriot, Lyon ; R Touraine, PH, St Etienne ; J Lunardi, Grenoble

#### **St Etienne**

Correspondants médicaux pour la trisomie 21

- Pneumologue : Dr Petitjean (PH) Hôpital La Croix Rousse Lyon
- Généralistes : Dr Till (PHA) Hôpital St Joseph Lyon



- Neuropédiatre : Pr V des Portes , PUPH, Lyon
- Exploration du sommeil pédiatrique: Dr Franco , PH, Lyon
- Dentistes : Dr EN Bory , Lyon ; Prof. M Hennequin, Clermont-Ferrand

### **CR ADSM-A**

#### **Clermont-Ferrand**

**Dans le cadre de son rayonnement régional**, le centre de référence a des liens privilégiés avec

- Le **Centre Médical Infantile de Romagnat** (CMI) (Puy de Dôme), intégré par convention à la Fedhane du CHU de Clermont-Ferrand il participe à la prise en charge des patients du centre de référence. Il s'agit d'un établissement de soins de suite et de réadaptation
- Le **Centre Hospitalier de Moulins** (Allier), services de pédiatrie (Dr P Crost, PH)
- Le **Centre Hospitalier de Montluçon**, services de pédiatrie (Dr S Gallet, PH ).
- Le **Centre Hospitalier d'Aurillac** (Cantal), Service de pédiatrie (Dr C Garnier).

Le Centre est également partenaire du **Réseau de Santé périnatale d'Auvergne, réseau de soins ville-hôpital** qui regroupe les établissements hospitaliers publics et privés de la région et les praticiens de ville impliqués dans la Périnatalité. Il participe à la mise en place d'un dossier périnatal commun partagé structuré aux normes, AUDIPOG.

Enfin, le Centre a des relations étroites avec le **registre des malformations congénitales de la région Auvergne (CEMC-AUVERGNE)**

#### **■ Les para-médicaux**

- Correspondants paramédicaux hospitaliers travaillant en collaboration avec le centre de référence: préciser le nombre, le type de spécialité (IDE, Kiné, ergo, assistante sociale, psychologue...) dans le même hôpital

Le personnel paramédical des services de pédiatrie ou de médecine de l'adulte des différents CHU est sollicité en fonction des besoins, notamment pour les sites ne disposant pas de psychologue, d'infirmière ou d'assistante sociale attachée à la structure de Génétique.

#### **Exemple : trisomie 21**

- Assistante sociale de la consultation
- Personnel du Service de Médecine Physique et réadaptation (kiné, ergo, ...)
- Psychologues dépendant de la psychiatrie de liaison
- Infirmières et auxiliaires puéricultrices de la consultation

- Correspondants paramédicaux hospitaliers travaillant en collaboration avec le centre de référence: préciser le nombre, le type de spécialité (IDE, Kiné, ergo, assistante sociale, psychologue...) dans un hôpital différent

**Exemple : trisomie 21 :**

Personnel du SESSAD de Trisomie 21 Loire


- Orthophonistes : A Bernard, M Bole du Chaumont
- Psychomotricien : C Roudon, C Tixier
- Kinésithérapie : R Vantieghem, Angélique Collela
- Psychologue : Maëva Coumert

■ **Mode d'organisation** du centre pour la gestion du suivi des malades avec les spécialistes concourant à la prise en charge :

- Identification de référents spécialistes dans tous les domaines de compétence utiles à la prise en charge des patients : dans chaque spécialité pédiatrique ou d'adulte, un ou plusieurs médecin a développé une compétence dans le domaine des ADE, en concertation avec les généticiens (indiqués plus haut)
- Coordination par le généticien de la prise en charge globale avec les différents spécialistes, selon la symptomatologie ; établissement d'un calendrier de la surveillance médicale et guidance pour l'accompagnement
- Communication des comptes rendus de consultations incluant des conseils pour l'organisation des investigations complémentaires, le suivi et la prise en charge notamment le dépistage des complications
- Communication de documents bibliographiques
- Organisation des hospitalisations de jour ou traditionnelles incluant les différentes consultations spécialisées et les investigations complémentaires
- Consultations pluridisciplinaires pour certaines maladies rares (ex : syndrome de Williams, Neurofibromatose de type 1, maladie de Rendu Osler, maladie de Marfan)
- Consultations avancées dans certains Hôpitaux généraux (Villefranche) ou centres de prise en charge de patients polyhandicapés
- Coordination de la prise en charge de proximité organisée avec les médecins correspondants des CHG.

Organisation du travail en commun entre le centre de référence et les spécialistes hospitaliers cités , (cocher la case correspondante)

- <input checked="" type="checkbox"/>	existence de consultations pluridisciplinaires
- <input checked="" type="checkbox"/>	existence d'hôpitaux de jours communs organisés par le centre de référence avec ces spécialités
- <input type="checkbox"/>	existence de dossiers communs (joindre un exemplaire du dossier)
- <input checked="" type="checkbox"/>	existence de comptes rendus communs : <b>exemple génétique-neuropédiatrie (CR ADSM-A)</b>
- <input checked="" type="checkbox"/>	existence de réunions de concertations avec le centre ; si coché : préciser le type et le rythme de ces réunions <b>Réunions hebdomadaires de diagnostic prénatal</b> <b>Réunions hebdomadaires de dysmorphologie</b>

	<p><b>Réunions hebdomadaires de neurologie</b>  <b>Réunions dysmorphologie-chirurgie (orthopédique et/ou viscérale) à une fréquence variable selon les sites</b></p>
<p>- </p>	<p>autres modalités (préciser) :</p>
<p>2-3 - Difficultés rencontrées dans la mise en place de la prise en charge :</p>	
<p>■ <b>Difficultés structurelles</b> (<i>spécialités manquantes par exemple, problème de locaux...</i>)</p> <p><b>Spécialités.</b> Les 5 sites du CR ADSM-ICE sont situés dans des grands CHU, ce qui explique qu'il n'y ait pas de spécialité manquante.</p> <p><b>Locaux.</b> La situation est hétérogène selon les sites. A St Etienne, les locaux sont insuffisants pour pouvoir faire simultanément la consultation et les évaluations avec la psychologue. Pas de salle d'attente. A Lyon, pas de problèmes de locaux, actuellement. La situation concernant les locaux après le déménagement prochain à l'hôpital Femme Mère Enfant (HFME) de Lyon devra être évaluée ultérieurement. A ce jour, il n'existe pas encore de local spécifique disponible pour héberger (moyens humains et matériels) la future coordination du centre de référence. A Grenoble, les locaux actuels sont loin d'être adéquat et le parcours des enfants et de leur famille ressemble beaucoup à un labyrinthe.</p> <p><b>Parcours de soins.</b> Dans leur triple mission, diagnostic et suivi, information et formation, lien avec la recherche, les différentes structures du CR ADSM-ICE proposent une approche multidisciplinaire organisée à l'intérieur du site. Il est cependant indispensable de rendre plus lisible pour les patients comme pour les médecins correspondants les actions entreprises au niveau du centre : trouver la filière qui lui permet de répondre à la problématique. Qui contacter ? Comment ? Est ce une maladie prise en charge dans le centre de référence ?</p> <p><b>Informatisation.</b> La répartition des activités sur plusieurs sites justifie le développement d'un outil informatique commun sécurisé et partagé qui servira de support d'une base de donnée commune des patients de génétique porteurs d'une ADE. Actuellement, certains sites ont développé localement, dans le cadre de la gestion informatisée des dossiers médicaux, des applications spécifiques pour la génétique comme par exemple le système de bases de données HC Forum<sup>®</sup> à Clermont-ferrand. Le logiciel Gulper<sup>®</sup> est utilisé à Lyon, d'autres applications sont utilisées à Grenoble et à St Etienne.</p>	
<p>→ <b>Solutions envisagées et moyens nécessaires (chiffrer si besoin ces moyens) :</b></p> <p><b>Locaux.</b> A St Etienne, nécessité d'un agrandissement des locaux de consultation, ces travaux sont en cours de planification par le CHU dans le cadre de la réorganisation de la consultation de Pédiatrie. A Lyon, des locaux de consultation de génétique partagés avec la pédiatrie seront disponibles à l'HFME (acté par le PAM de Pédiatrie) au 4<sup>e</sup> étage du bâtiment. Grenoble : Ces problèmes seront toutefois résolus à l'ouverture de l'hôpital Couple-Enfant.</p> <p><b>Parcours de soins.</b> Nous proposons la mise en place d'une <b>structure de coordination du CR ADSM-ICE</b>. Cette structure aura les objectifs suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orienter les familles et les médecins demandeurs</li> <li>- Organiser les bilans nécessaires pour le diagnostic comme pour le suivi</li> <li>- Assurer les comptes rendus des évaluations ainsi que les réunions de synthèse</li> </ul>	

-Assumer la mission de recherche clinique du centre de référence (suivi des protocoles, entrée des données...)

**Informatisation.** Pour l'informatisation des données concernant les patients, il serait logique d'utiliser une base de données de patients commune à l'ensemble des CR ADSM de la FeCLAD. Plusieurs systèmes de bases de données de patients sont déjà proposés. Quelque soit le système qui sera choisi par la FeCLAD, le coût de la mise en service puis de l'entretien de la base de données est estimé actuellement à **15 Keuros par an**.

#### ■ Difficultés qualitatives et quantitatives en personnels :

Ces difficultés sont présentes dans l'ensemble des sites :

- Difficultés de fonctionnement compte tenu du bassin de population couvert par le centre de référence, augmentation de la demande et par conséquent du délai d'attente des consultations (souvent intolérable pour les familles), multiplication des demandes d'avis externes...

- Augmentation de la demande d'évaluation psychologique et d'une prise en charge, que l'on sait particulièrement délicate au moment de l'annonce diagnostique pré- et postnatale.

- Sollicitations croissantes des autres CR qui prennent en charge des maladies génétiques comme par exemple, la mucoviscidose au sein des CRCM ou les pathologies neuromusculaires.

- Surcharge de travail du secrétariat

- Pas de coordonnateur paramédical pour l'interrégion Centre-Est

→**Solutions envisagées et moyens nécessaires :** détailler la répartition entre personnel paramédical, personnel médical et personnel administratif. **Indiquer les statuts souhaités et la quotité de temps.** Indiquer les missions qui seront confiées aux personnes recrutées sur ces postes.

#### 1) Personnels et missions

**Personnel médical : médecins PH** ayant une formation en dysmorphologie et génétique, intégrés dans la structure de coordination pour assurer :

- l'orientation de « première intention » des familles et des médecins demandeurs lorsqu'une expertise médicale est nécessaire

- l'organisation des bilans nécessaires pour le diagnostic comme pour la prise en charge

- le suivi médical des patients dans le cadre du centre

- la rédaction des comptes rendus des évaluations ainsi que des réunions de synthèse

- l'organisation des réunions hebdomadaires de discussion des dossiers de dysmorphologie

- le développement des actions de formation des acteurs de santé médicaux et paramédicaux et les actions d'information du public en partenariat avec les associations

- l'aide à la mission de recherche clinique du centre de référence (suivi des protocoles, entrée des données médicales sur la base de donnée...)

- la coordination ou la participation aux études épidémiologiques sur les ADSM en collaboration avec le CEMC-Auvergne et le REMERA

**Personnel paramédical :**

Coordonnateur paramédical ayant une formation dans le domaine de la génétique clinique : conseiller en génétique. Ses fonctions seront :

- Etre l'interlocuteur privilégié du centre de référence avec les familles, les médecins les paramédicaux demandeurs d'informations (téléphone, courrier électronique, récupération des examens déjà réalisés...)
- Assurer la mise en place des consultations multidisciplinaires
- Organiser la programmation des consultations avec le secrétariat et les examens complémentaires nécessaires lors de la venue des patients sur le site du centre de référence
- Organiser les réunions de synthèse
- Aide à la mission d'information et de formation et de recherche clinique du centre de référence (suivi des protocoles, rédaction de plaquettes d'information destinées aux familles, organisation de réunions d'information, de formation de réseau, et de congrès)
- Effectuer certaines consultations de génétique
- Répertorier les actions menées et participer à l'évaluation de la qualité de la prise en charge des patients dans le centre grâce à l'utilisation de divers indicateurs (satisfaction des patients et des associations, quantification de la file active, publications scientifiques)
- **CR ADSE-A** : participer au recueil des données épidémiologiques sur les ADSM pour les registres CEMC-Auvergne et le REMERA

### **Psychologue :**

Ses fonctions seront :

- Participer aux consultations en binôme avec le généticien en particulier pour les annonces de diagnostic, rendu des résultats, les consultations de diagnostic prénatal et de diagnostic présymptomatique (ex : apparentés de patients atteints de certains syndromes malformatifs avec prédisposition tumorale, nécessitant une surveillance précoce, syndrome de Cowden, syndrome de Gorlin)
- Offrir un temps d'écoute aux familles
- Participer à la prise en charge scolaire ou institutionnelle et à la mise en place de soutiens éducatifs
- Effectuer des tests psychométriques et évaluations neuropsychologiques (St Etienne)
- Développer une démarche plus fondamentale de formalisation des mouvements psychiques mis en jeu par la question de la transmission du handicap

### **Personnel administratif**

**Secrétariat médical.** Ses fonctions seront :

- Accueil téléphonique,
- Dactylographie des comptes rendus des médecins et psychologues dans le cadre des consultations et des réunions de synthèse
- Classement et archivage des examens
- Organisation de la venue des patients sur le site du centre de référence, en particulier pour les patients de provenance nationale ou internationale (prise en charge administrative, transports, logement sur place de la famille...)
- Aide à la mission d'information et de formation et de recherche clinique du centre de référence (organisation matérielle de réunions d'information, de formation de réseau, et de congrès)
- Aide à l'entrée des données (informatisation)

## **2) Quotité de temps et répartition sur les différents sites (budget : annexe 6)**

- **Pour le CHU de Lyon (coordination CR ADSM-ICE) :**
  - un poste de médecin PH temps plein (1 ETP) permettant d'assurer la prise en charge clinique
  - un poste de conseiller génétique (1 ETP) permettant d'effectuer la coordination du CR
  - un poste de psychologue temps plein (1 ETP)
  - un poste mi-temps de secrétaire médicale (1/2 ETP)
  - 15 KE par an pour l'entretien de la base de données du CR ADSM-ICE
  
- **Pour le CHU de St Etienne :**
  - un poste de médecin PH temps plein (1 ETP) pour la prise en charge clinique
  - un poste de psychologue temps plein (1 ETP)
  
- **Pour le CHU de Grenoble :**
  - un poste de conseiller génétique (1 ETP)
  - un demi poste de psychologue (1/2 ETP)
  - un poste de secrétaire médicale (1 ETP)
  
- **Soit au total pour le CR ADSM-RA :** 2 ETP médecins PH, 2 ETP conseillers génétiques, 2,5 ETP psychologues, 1,5 ETP secrétaires médicales et 15 KEuros par an (base de données patients informatisée)
  
- **Pour le centre partenaire (CR ADSM-A) :**
  - Un poste de médecin PH (1 ETP) permettant d'assurer la coordination en matière d'épidémiologie, et la prise en charge clinique
  - Un poste de conseiller génétique (1 ETP) pour assurer la coordination paramédicale du site et le recueil des données d'épidémiologie
  - Un poste mi-temps de psychologue (0,5 ETP)

### 3) Existence d'une filière de soins identifiée ou d'un réseau de soins

#### 3-1 – Objectifs généraux de la filière de soins

Organisation d'un suivi systématisé et standardisé de référence des patients atteints d'anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique de l'enfant à l'adulte :

- Dépistage précoce de la maladie et des ses complications afin d'assurer le meilleur développement (physique et cognitif) possible du patient et d'éviter les situations de sur handicap
- Adaptation des traitements et participation aux essais thérapeutiques
- Mise en place de correspondants médicaux et paramédicaux référents
- Recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces maladies rares (après établissement de référentiels par le CR)
- Accompagnement psychologique
- Proposition de contacts auprès de l'association de patients adéquate
- Constitution de cohortes en vue d'études épidémiologiques et/ou de recherche.
- Coordination du suivi, des soins avec les acteurs médicaux de proximité (médecins traitants, pédiatres, PMI,...) et les acteurs paramédicaux de proximité (psychologues, orthophonistes,...) au sein d'hôpitaux généraux ou d'établissements spécialisées (CAMPS, CMPP, IME, CAT,...).
- De nombreux médecins de proximité se sentent démunis devant ces affections. Un des rôles fondamentaux du CR est d'informer les médecins de proximité sur les bonnes pratiques de suivi des patients, afin qu'ils puissent en assurer le suivi « au quotidien », le CR intervenant pour des évaluations ou à l'occasion de complications.

#### **Exemple 1 : filière de soins pour le syndrome de Williams (Lyon)**

- Mission d'expertise : diagnostic phénotypique à partir de la clinique et/ou de l'échographie cardiaque (P EDERY, MP CORDIER, M TILL ou correspondants cardiologues)
- Diagnostic biologique, après prélèvement avec consentement éclairé, par hybridation in situ fluorescente sur chromosomes avec des sondes de la région 7q11.23 (Service de Cytogénétique du Pr P EDERY)
- Consultation multidisciplinaire incluant des consultations de génétique (MP CORDIER), néphrologie (P COCHAT), cardiologie (S Di FILIPPO), neuropsychologie (H DESOMBRE) et une échographie doppler des grosses artères
- Prise en charge médicamenteuse et chirurgicale, si nécessaire, de la sténose aortique supra valvulaire, cardiopathie la plus fréquente (S Di FILIPPO / J NINET, J-M CHEVALIER)
- Prise en charge génétique (généticistes de notre CR): informations sur la maladie, conseil génétique et caryotypes parentaux, évolution, pronostic, surveillance neuropsychologique, cardiologique, vasculaire et de la pression artérielle, protocoles de recherche, associations
- Mise en relation avec d'autres familles par les associations (association Syndrome de Williams, association Autour des Williams)

- Inclusion possible dans le protocole de recherche : essai thérapeutique du Minoxidil (B KASSAI, F GUEFFIER, Centre d'Investigations Cliniques, Lyon)

- Corrélations génotype-phénotype : étude de patients présentant un phénotype atypique par combinaison de techniques moléculaires, QMPSF (P SAUGIER-WEBER, Rouen) et CGH array (P EDERY), avec un recrutement national.

### **Filière de soins détaillée pour la trisomie 21**

#### **Objectifs de la prise en charge**

La prise en charge actuelle couvre tous les âges de la vie. Elle a pour but de concourir à l'amélioration de la qualité de vie des personnes et à leur insertion sociale et professionnelle par le dépistage des malformations, le dépistage et la prévention des complications. On propose dès les premiers mois des prises en charge paramédicales qui accompagneront le développement psychomoteur et celui du langage et de la parole ainsi qu'un accompagnement éducatif. Ces accompagnements seront poursuivis pendant l'enfance et l'adolescence et proposés à nouveau à l'âge adulte.

Plus précisément, nous effectuons :

- Un suivi médical spécifique répondant aux recommandations internationales et à notre expérience (résumé dans le "Livret de suivi médical" édité avec Trisomie 21 France et qui est en cours de révision), incluant un dépistage des complications (par exemple hypothyroïdie, apnées du sommeil) et des sur-handicaps (troubles sensoriels), mais aussi des troubles psychiatriques
- Un suivi prospectif des capacités cognitives chez les adultes (dépistage de la démence)
- Un lien avec les différents acteurs de la prise en charge (services de soins, médecins, rééducateurs, ...)
- En outre, l'état de santé des adultes fait actuellement l'objet d'une évaluation prospective afin de réévaluer leurs besoins de suivi médical

#### **Liens associatifs**

La consultation et le service de génétique sont en lien localement avec l'association « **Trisomie 21 Loire** » et nationalement avec l'association « Trisomie 21 France » et par son intermédiaire, avec toutes les associations départementales (60 actuellement). Le CHU de Saint Etienne est à l'origine, avec le docteur Jacqueline Fraisse (cytogénéticienne) de cette première association locale créée en 1973. Le service de soins, créé en 1979, était rattaché à la consultation de génétique et de pédiatrie du CHU (à l'époque les services de soins ne pouvaient être indépendants). Le siège de « Trisomie 21 France » est à St Etienne. « Trisomie 21 Loire » gère un SESSAD, un SAVS (Service d'Accompagnement à la Vie Sociale) et prochainement un « ESAT sans murs » (dossier déposé à la DDASS). Ces services innovants sont souvent utilisés comme modèles dans d'autres régions. Mme le Dr B de Fréminville est le médecin du SESSAD de Trisomie 21 Loire, par convention entre ce service de soin et le CHU de Saint Etienne. Une partie de ses consultations et interventions se fait dans les locaux du SESSAD, qui sont situés en dehors du CHU.

Le service de Génétique a aussi participé au développement et à la réévaluation régulière du dispositif de « Cellule d'accueil » pour les nouveaux parents d'enfants trisomiques. Cette Cellule d'accueil a été formalisée à l'initiative du CHU, de parents, de professionnels et de la PMI afin de combler le sentiment d'abandon à la sortie de la maternité et d'apporter une réponse aux questions des parents par une rencontre avec un parent d'une personne trisomique et un professionnel paramédical travaillant auprès de personnes trisomiques. Cette cellule d'accueil est aussi utilisée pour aider les couples après l'annonce diagnostique en prénatal, pour les aider dans leur décision. Le service de Génétique est identifié par l'**ADAPEI Loire** comme interlocuteur pour la Trisomie 21.

#### **Correspondants qui nous adressent des personnes trisomiques :**

- Maternité
- Médecins libéraux et hospitaliers
- Etablissements qui accueillent les patients de jour ou en internat. Des relations existent aussi avec



les équipes des ESAT (Etablissement et Service d'Aide par le Travail) ou CAT (Centre d'Aide par le Travail)

- Nous sommes souvent interrogés régionalement et nationalement voire au-delà pour des avis concernant la trisomie 21. Nous évaluons alors l'offre de soin locale et mettons en relation les personnes compétentes. Nous apportons les réponses et les documentations nécessaires à la formation des personnels demandeurs.

#### **Correspondants vers lesquels nous nous tournons**

- Le médecin traitant référent et/ou l'équipe d'accompagnement
- Les praticiens spécialistes proches du domicile de la personne
- Les spécialistes de notre réseau informel (par exemple avis cardiologique, audiophonologique ou pour les apnées du sommeil ...).
- Le Dr E N Bory pour le réseau bucco dentaire à Lyon et la consultation en odontologie du service du professeur M Hennequin au CHU de Clermont-Ferrand
- La « Cellule d'accueil »

Les modalités de la prise en charge socio-éducative et rééducative sont bien entendu laissées au choix des parents (Service de soins, CAMPS, professionnel du secteur libéral, établissement). Nous informons sur ces différentes possibilités et communiquons les coordonnées de ces professionnels ou services. Si la demande porte sur la rééducation, nous proposons une mise en relation avec les équipes expertes dans la prise en charge (SESSAD Trisomie 21 Loire – SAVS Trisomie 21 Loire) et ses spécialistes : Orthophonistes (A Bernard, M Bole du Chaumont), Psychomotriciens (C Roudon, C Tixier), Kinésithérapeutes (R Vantieghem, Angélique Collela), Psychologue (Maëva Coumert) et éducateurs (en particulier son directeur, Mr J Pennaneach).

#### **La consultation :**

Depuis deux ans, la consultation, qui concernait majoritairement des personnes 0 à 20 ans, est fortement sollicitée par des adultes avec un effet « boule de neige » important sur le nombre de consultants.

- La consultation est effectuée au CHU de Saint Etienne, Hôpital Nord, ou au SESSAD de Trisomie 21 Loire pour les enfants pris en charge par ce service de soin.
- Interrogatoire standardisé (dossier informatique conçu spécialement sur une base access permettant une étude statistique)
- Conseil génétique si besoin (translocation, grossesse en cours dans la famille, ...)
- Examen clinique, prélèvement biologique, demande d'examen complémentaires (radiographies, ...)
- Demande de consultations spécialisées de proximité
- Demande de consultations spécialisées de référence : parfois sous la forme de consultations pluridisciplinaires (Médecine Physique et de Réadaptation en particulier).
- Passation de différentes échelles ou tests psychométriques (Vineland, Reiss, matrices de Raven, test de Geydie).
- Un questionnaire à la recherche de troubles du sommeil est systématiquement utilisé
- Des examens complémentaires en orthophonie, kinésithérapie et psychomotricité (selon l'âge) sont demandés et suivis de prescriptions de séances si nécessaires. Des évaluations régulières des prises en charge sont demandées aux rééducateurs, qui les transmettent à la consultation
- Courriers de synthèses

#### **En pratique**

Lors de la naissance d'un enfant porteur de trisomie 21, une consultation de génétique est systématiquement prévue après la réalisation du caryotype et l'annonce diagnostique (si l'enfant naît au CHU l'annonce est alors effectuée par le généticien). Notre service voit ainsi tous les enfants nés dans le département de la Loire, tous les caryotypes des maternités étant réalisés au CHU. Dès cette consultation, outre les aspects de conseil génétique, l'annonce est reprise et sont abordés les différents aspects de la prise en charge et la nécessité d'un suivi régulier. Des investigations complémentaires

sont demandées à la recherche de malformations si cela n'a pas été fait. Une rencontre est proposée avec les frères et sœurs voire les grands parents pour expliquer le syndrome. Un nouveau rendez-vous est donné dans les deux mois qui suivent et un relais au pédiatre est effectué. Il est également proposé aux parents de rencontrer la « Cellule d'accueil ».

La consultation suivante permettra d'évoquer de façon plus précise les différents aspects de la prise en charge et ses modalités, laissées au choix des parents (Service de soins, CAMPS, professionnel du secteur libéral). Les aspects éducatifs sont toujours également abordés. Un accompagnement psychologique est proposé. Les enfants sont vus régulièrement avec une fréquence de 2 à 3 fois par an la première année puis moins souvent pour aboutir à un suivi annuel.

#### **Liens Nationaux avec des correspondants médicaux**

Nous sommes en relation avec plusieurs autres médecins qui ont une consultation spécifique trisomie 21. Nous avons participé à la formation de certains d'entre eux. Citons, sur la région, la consultation du Dr Till à l'Hôpital Saint Joseph (Lyon).

Des liens existent dans d'autres régions, en particulier avec les médecins travaillant avec les associations départementales de Trisomie 21 France.

#### **Recherche**

- Des liens sont établis avec les équipes collaborant au projet européen sur la trisomie 21 (programme coordonné par le Prof S Antonarakis, Genève), en particulier avec le Dr JM Delabar (EA 3508, Université Denis Diderot, Paris)

- Nous collaborons également avec le Dr D Campion (Laboratoire de Génétique, EMI 9906, Faculté de Médecine, Rouen) sur la problématique de la maladie d'Alzheimer

- Projets de recherches dans le domaine des apnées du sommeil et d'imagerie cérébrale avec le service de Neuropédiatrie du CHU de Lyon (Pr V des Portes)

Un projet hospitalier de recherche clinique local a obtenu un budget en 2000 pour estimer la population du département. Un autre projet de recherche en cours devrait permettre de connaître l'état de santé de cette population. Participent à cette étude, Kathleen Parisi (stagiaire psychologue en cours de thèse) et Mme le Dr Raphaëlle Dupré Latour (Attachée de Recherche Clinique).

3-2 Description de la filière de soins actuelle :	
<p>▪ <b>Centres hospitaliers correspondants de proximité</b></p> <p>Nombre et type de centres hospitaliers correspondants habituels, préciser l'aire géographique correspondante</p> <p>La filière hospitalière comporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les services de médecine et de chirurgie de l'enfant et de l'adulte des 4 CHU du CR ADSM-ICE (Régions Rhône-Alpes et Auvergne)</li> <li>- Certains services du CHU de Besançon (Région Franche-Comté)</li> <li>- Tous les Centres Hospitaliers Généraux (CHG) des régions Rhône-Alpes et Auvergne et certains CHG des départements limitrophes ex : Lons-Le-Saunier (Jura), Macon (Saône et Loire), Brives, Tulle (Corrèze), Gueret (Creuse), Rodez (Aveyron), Mende (Lozère)</li> </ul>	
Type d'organisation mise en place :	
<input checked="" type="checkbox"/>	réseaux formalisés (préciser si des financements ont été demandés et/ou obtenus) : Réseau de Santé Périnatale d'Auvergne
<input type="checkbox"/>	convention
<input checked="" type="checkbox"/>	filière informelle : le plus souvent
<input type="checkbox"/>	autre
<p>▪ <b>Acteurs de santé de proximité</b></p> <p>Type d'acteurs de santé (médicaux et paramédicaux)</p> <p>Filières intra-régionales informelles organisées avec les pédiatres de ville, médecins généralistes ou les médecins de structures éducatives spécialisées (CMPP, CAMSP, IME, CAT). Parfois : envoi de documents médicaux et photographies pour préparer une consultation</p> <p>Cette filière peut également se manifester par des consultations avancées dans des centres d'accueil pour personnes polyhandicapés</p> <p>Tous les acteurs de la médecine périnatale impliqués dans le Réseau de Santé Périnatale d'Auvergne, ainsi que ceux impliqués dans le réseau FedHane</p>	
Préciser le mode d'organisation	
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>réseaux formalisés (préciser si des financements ont été demandés et/ou obtenus)</p> <p>1/ Réseau de santé périnatale d'Auvergne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Financement : budget de fonctionnement d'1,4 million d'Euros financé à 80% par la FNADT et le FEDER sur des fonds d'aménagement du territoire</li> </ul> <p>2/ Réseau FEDHANE</p>

<input checked="" type="checkbox"/>	Convention <b>entre le CHU de Saint Etienne et le SESSAD de Trisomie 21 Loire</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	filière informelle : <b>le plus souvent</b>
<input type="checkbox"/>	autre
<b>▪ Travailleurs sociaux de proximité</b>	
Type d'acteurs et modalités d'organisation	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Maisons du département des Conseils généraux</li><li>- PMI</li><li>- Educateurs</li><li>- Assistantes sociales :</li></ul> sont contactés à la demande par un des médecins consultants	
Ex : Acteurs sociaux impliqués dans la Fédération des troubles du développement et du handicap de l'enfant ainsi que dans le Réseau de Santé Périnatale d'Auvergne	

3-3 Actions de coordination menées dans le cadre de cette filière de soins :

▪ **Actions locales d'information, de formations**

**Tous les médecins membres du CR effectuent de nombreux enseignements :**

- dans le cadre de la formation médicale continue (ex : divers EPU pour les pédiatres, neuropédiatres, médecins généralistes, voir les CV),
- dans le cadre de rencontres organisées par les associations dans les différentes régions (ex : lors du Téléthon)
- aux étudiants en médecine, élèves infirmières, sages-femmes, orthophonistes.

Plus précisément, à titre d'exemples : CR ADSM-A :

- Formation DIU médecine fœtale, DIU échographie, DIU foetopathologie, DIU de néonatalogie
- Cours école de sage-femmes, école de puériculture dans le domaine des malformations
- Réunions régionales hebdomadaires du CPDPN (visio conférences)
- Réunion hebdomadaire des fédérations, FGHA et Fedhane
- Formation auprès des médecins de PMI et à la demande auprès des organismes de Santé Publique (DRASS, CPAM)
- Participations aux journées annuelles du réseau de périnatalogie

CR ADSM-RA :

**Actions locales d'information, de formations**

- Vers la PMI (cellule d'accueil)
- Formation continue Université J Monnet à St Etienne
- Conférence grand public et formation du CAMPS à Roanne (Nord du département), Firminy
- Animation de certaines formations organisées par Trisomie 21 France

▪ **Documents transmis (protocoles, information et formations)**

**Ces documents sont systématiquement transmis aux patients lors des consultations :**

- plaquettes d'information sur les associations de malades
- fiches et schémas explicatifs sur les modes de transmission
- résumés sur les maladies et leur prise en charge
- doubles des comptes rendus de consultation

**Autres documents :**

- Livret de suivi médical trisomie 21
- revue annuelle du CEMC-Auvergne : registre des malformations en Région Auvergne adressée aux correspondants du registres (plus de 300 envois, voir *annexe 2*)
- revue annuelle de l'IEG : registre des malformations congénitales en Région Rhône-Alpes adressée aux correspondants des registres, voir *annexe 2*)

3-4 Difficultés rencontrées dans la mise en place de la filière de soins ou du réseau de soins

▪ **Difficultés rencontrées :**

Méconnaissance des maladies rares et de leurs complications de la part des médecins (expliquée par l'absence de formation spécifique et la rareté extrême des pathologies).

Difficultés d'accès aux consultations de génétique du fait de la méconnaissance des professionnels et de la lourdeur du handicap de certains patients notamment pour les adultes.

Difficultés majeure d'accès aux structures de prise en charge, en raison du manque important de place dans les structures d'accueil, en particulier pour les patients souffrant d'un handicap mental ou physique ne permettant pas une scolarité normale et au-delà de l'enfance.

Pour les patients habitant hors des régions Rhône-Alpes et Auvergne, la prise en charge des transports par les organismes de sécurité sociale est mise en cause par le fait que le site de référence n'est pas le CHU de secteur du patient.

Manque de moyens humains au sein du centre, en particulier pour développer des consultations avancées, lorsque les patients ne peuvent se déplacer.

→ **Solutions envisagées et moyens nécessaires, chiffrer ces moyens si besoin :**

Réunions régionales de formation destinées aux professionnels prenant en charge ces patients pour les sensibiliser à l'importance d'un diagnostic génétique précis.

Renforcement des interactions entre les structures d'accueil spécialisées et les consultations de Génétique avec pour certains patients polyhandicapés la possibilité de consultations sur site. Les moyens nécessaires ont été indiqués plus haut.

Le problème d'accès aux structures de soin et de rééducation sera résolu par des choix politiques en terme d'éducation et de santé publique qui dépassent le cadre de ce Centre. Toutefois, des actions restent possibles à notre niveau. A titre d'exemple, **le Pr P Ederly fait partie du conseil scientifique de l'association EPHATA, dont le projet est de construire, dans la région Lyonnaise, un centre d'accueil médicalisé pour 40 jeunes adultes autistes, si nécessaire au-delà de l'âge de 20 ans (32 places en internat et 8 places en externat).**

Importance de traiter la question de la prise en charge des transports vers le centre de référence pour les patients habitant hors des régions Rhône-Alpes et Auvergne.

4) **Existence d'un plateau technique adapté à la prise en charge**

4-1 Description du plateau technique actuel	
<p>▪ <b>Plateau technique polyvalent</b></p> <p>- Description de ses principales composantes</p> <p>Tous les sites du CR ADSM-ICE possèdent un plateau technique polyvalent (laboratoires et imagerie médicale) très complet, permettant une prise en charge de la symptomatologie médicale et chirurgicale de la plupart des patients. A titre d'exemple, le site du coordonnateur sera situé prochainement à l'HFME (grand hôpital de pédiatrie et de gynécologie obstétrique), qui disposera du Centre de Biologie Est et d'un Département d'Imagerie Médicale, qui seront constitués respectivement du regroupement des laboratoires de biologie et des services d'imagerie pédiatrique du CHU de Lyon. Il existe également, attaché à chaque site, un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal permettant la réalisation effective de l'imagerie et des tests biologiques pendant la grossesse.</p>	
- Mode de fonctionnement	
<input checked="" type="checkbox"/>	ouvert 24 h sur 24 et sur place
<input type="checkbox"/>	sur place mais non permanent
<input type="checkbox"/>	en réseau avec un autre hôpital (préciser lequel et sa distance avec le centre)
<p>▪ <b>Plateau technique spécialisé</b></p> <p>- Description de ses principales composantes</p> <p><b>Cytogénétique :</b> Caryotype standard, Haute résolution, FISH spécifiques et tous télomères, CGH array (puces oligonucléotides)</p> <p><b>Génétique moléculaire :</b> Plusieurs laboratoires de biochimie et génétique moléculaire dans les 4 CHU : conservation d'ADN, séquençage, DHPLC</p> <p><b>Centre de Ressources Biologiques :</b> Conservation d'ADN, lignées lymphoblastoïdes, lignées fibroblastiques, conservation d'échantillons congelés</p> <p><b>Foeto-pathologie</b></p>	
- Mode de fonctionnement	
<input checked="" type="checkbox"/>	sur place
<input type="checkbox"/>	en réseau avec un autre hôpital (préciser lequel)
<input type="checkbox"/>	indiquer les modes de collaboration mis en place : dossier commun, réunions de concertation, autre :
Préciser si le centre travaille avec un centre de référence biologique moléculaire (plan national maladies rares) et ses coordonnées	
<p><b>Oui :</b> exemples :</p> <p><b>Lyon :</b> Laboratoire de génétique moléculaire, Pr A Calender : financements dans le cadre du réseau neuromusculaire et du réseau cancer</p>	

**St Etienne** : Laboratoire de génétique moléculaire, Dr R Touraine (site 3 du CLADE-ICE) : financement dans le cadre du réseau neuromusculaire

**Clermont-Ferrand** : Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Clermont-Ferrand, Pr Vincent SAPIN et I CREVEAUX, (site 5 du CR ADSM-ICE) : financement dans le cadre du réseau neuromusculaire



4 – 2 Difficultés rencontrées dans la prise en charge du fait du plateau technique

**Difficultés rencontrées :**

- Certaines analyses moléculaires ne sont disponibles qu'à l'Étranger, conduisant à des frais de port et des coûts d'analyse élevés, non remboursés par la Sécurité Sociale. Ceci rend parfois difficile le conseil génétique (exemples : études de gènes codant pour les collagènes, pour certaines chondrodysplasies ponctuées, pour certains syndromes dysmorphiques...)

- Pour la région Auvergne : nombre limités d'IRM sous anesthésie générale (délai d'attente 18mois)

**→Solutions envisagées et moyens nécessaires, chiffrer les moyens si besoin :**

- Mise au budget hospitalier d'une ligne de financement spécifique concernant ces analyses coûteuses. A long terme, on doit espérer une régulation européenne, voire internationale, permettant le développement de pôles de diagnostic moléculaire, dans un premier temps à l'échelon de la Communauté Européenne, avec accords multilatéraux pour la prise en charge de ces analyses par les Sécurité Sociale des divers pays.

**5) Prescription et suivi des thérapeutiques et dispositifs orphelins et traitements coûteux**

5-1 – Médicaments orphelins (voir la liste des 12 médicaments en AMM sur le guide)

Nom du médicament prescrit	Prix unitaire d'achat par unité de conditionnement	Dépense totale pour l'ensemble des patients	
		2004	2005
<b>Néant</b>			

5-2 – Médicament en ATU

Nom du médicament	Consommation totale en unités et dépense estimée pour l'ensemble des patients		Mode de financement
	2004	2005	

5-3 – Médicaments orphelins en essais thérapeutiques

- noms des produits

**Minoxidil**

- nom du ou des laboratoires pharmaceutiques

**PHARMACIA SAS**

5-4 - Citer 3 thérapeutiques ou dispositifs les plus coûteux mais non-orphelins utilisés :  
(choisir les 3 médicaments ayant un poste de dépense totale le plus élevé pour la pathologie)

Nom du traitement	Prix unitaire d'achat	dépense totale pour l'ensemble des patients	
		2004	2005

Remarques

6) **Existence d'une coordination effective ou en cours d'élaboration avec les centres de référence prenant en charge le même type de pathologie**

**6-1 – Mise en place faite (ou en cours) d'une coordination avec des centres de référence au niveau ; si oui, préciser les noms des centres**

régionale ou interrégionale :
nationale : <b>oui</b>  - Coordination avec les 7 autres CR ADSM dans le cadre de la FeCLAD, Pr A Verloes (voir <i>annexe 3</i> )  Les différents membres du CR ADSM-ICE travaillent déjà avec les 7 autres centres de référence labellisés en 2004, 2005 et 2006, par l'intermédiaire des supports suivants :  - Les « Réunion de Génétique du 3 <sup>e</sup> Jeudi », regroupent tous les généticiens cliniciens de France à l'Hôpital Necker à Paris. Elles constituent la base d'un véritable réseau informel de Génétique clinique, qui a permis de nombreux travaux collaboratifs.  - La plupart des généticiens cliniciens du CR ADSM-ICE sont également membres du Collège National des Praticiens et Enseignants de Génétique, qui s'intéresse plus particulièrement aux pratiques professionnelles, aux règles de bonne pratique et à la formation des étudiants (polycopié de Génétique,...)  - Les protocoles de recherche (PHRC, Plateforme GIS - Maladies rares) multicentriques. Collaborations dans ce cadre avec le centre ADSM du Pr Verloes (Ile de France)
internationale : <b>oui</b>  Divers réseaux informels existent pour des pathologies rares (essentiellement dans le cadre de protocoles de recherche).  <b>Hernie Diaphragmatique :</b> - Prise en charge anténatale : collaboration avec l'équipe du Pr Jan Deprest, Katholieke Universiteit de Louvain, promoteur de l'occlusion trachéale per-foetoscopique en Europe.  - Identification de marqueurs protéiques pouvant participer à l'évaluation de la quantité de parenchyme pulmonaire avec l'équipe du Pr Jean-Daniel Tissot de Lausanne  <b>Microremaniements chromosomiques :</b> - collaboration avec l'équipe de recherche du Pr Jean-Pierre Fryns travaillant sur le développement des puces à ADN (CGH array) dans les syndromes malformatifs (Centre de Génétique, Université KUL, Leuven, Belgique), ayant abouti à la publication de plusieurs articles.

**6-2 – Domaines dans lesquels une collaboration a été mise en place ou est en cours avec les centres**

recherche : <b>oui</b>
- Collaboration avec le CR RMLX de Lyon, Pr V des Portes : avis génétiques et de dysmorphologie par PE pour les patients inclus dans la cohorte, publications communes (ex : Badens C, Martini N, Courrier S, <b>DesPortes V</b> , Touraine R, Levy N, <b>Ederly P</b> . ATRX syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X inactivation pattern. Am J Med Genet A. 2006 Oct 15;140(20):2212-5)
- Collaboration avec le CR ADSM Ouest sur le syndrome de Williams : PHRC Minoxidil
- Collaboration avec plusieurs CR ADSM dans le cadre d'une demande 2006-2007 de PHRC national sur la recherche d'anomalies chromosomiques par CGH array dans des syndromes malformatifs chez 100 foetus
épidémiologie : Registres des malformations congénitales Centre-Est à disposition de l'ensemble des CR ADSM
pratiques professionnelles : Oui, via la FeCLAD et le Collège National des Praticiens et enseignants de Génétique Médicale (CNEPGM)
autres, préciser : Existence d'une fédération des CR ADSM (FeCLAD), Pr A Verloes, Paris, France

**6-3 – Modalités de coopération mise en place avec les autres centres (cocher la case)**

<input type="checkbox"/> informelle
<input checked="" type="checkbox"/> fédération La mise en place de référentiels communs avec les 7 autres centres labellisés pour ces pathologies est en cours
<input checked="" type="checkbox"/> autre, préciser : Dossier commun pour les patients présentant un RMLX inclus dans le protocole de recherche (centre labellisé du Pr V des Portes, Lyon). Protocoles de recherche multicentriques (PHRC, Plateforme GIS - Maladies rares)
<input type="checkbox"/> aucune

**6-4 - Modalités de coopération envisagées dans les 5 ans**

<input type="checkbox"/> informelle :
<input checked="" type="checkbox"/> fédération :
<input type="checkbox"/> autre, préciser
<input type="checkbox"/> aucune

7) **Description des actions d'information de formation en faveur de la maladie rare**

▪ **En faveur des malades et leur famille**

- **A titre d'exemple : P EDERY : participation au projet de construction d'un lieu de vie pour 40 adultes handicapés autistes dans la région de Lyon (dans le cadre de l'action de l'association EPHATA).**

- Information individuelle donnée au cours de la consultation avec remise des coordonnées d'associations de patients ou d'autres familles (après accord). Compte rendu systématique de la consultation avec double à la famille

- Participation à la rédaction de fiches pour la banque de données ORPHANET (ex : Treacher Collins Franceschetti...)

- Rédaction du Livret de suivi médical des personnes porteuses de Trisomie 21

- Formation continue sur la trisomie 21 dans le cadre de l'université de St Etienne et de Bordeaux à destination des professionnels et des familles

• **En faveur des associations et du public**

- **Participation des membres du CR aux réunions de diverses Associations de Malades (journées de formation, articles pour le journal des Associations,...) et implication de plusieurs membres du CR dans le Conseil Scientifique de ces associations.**

- Exposés didactiques lors de réunions d'associations

- A titre d'exemple : **actions concernant la trisomie 21**

- Conférences du type université pour tous

- Les Dr B de Fréminville et R Touraine participent activement à la vie de l'association Trisomie 21 France, en tant qu'administrateurs et membres du Conseil Scientifique

- Conférences sur le suivi médical sur le territoire français

- Participation à des articles de revue (Réadaptation, Médecine Thérapeutique et Pédiatrie (à paraître)

- Rédaction de la partie médicale de la trisomie 21 sur le site internet de Trisomie 21 France et de la fiche sur la trisomie 21 en collaboration avec les docteur Leroux et Postel Vinay de l'hôpital Necker (service du Pr Munnich) sur le site Integracol

- Rédaction de la partie médicale du livret « Scolariser un enfant trisomique 21 » Trisomie 21 France

▪ **En faveur des correspondants extérieurs**

- Coordonnées précises des différents sites du centre, répertoriées sur ORPHANET

- Informations téléphoniques ou par courrier pour l'ensemble des praticiens sur les aspects cliniques de ces maladies et les recherches entreprises

- Formation des médecins correspondants généralistes, pédiatres et spécialistes de médecine

d'adultes (EPU, FMC), formations dans le cadre de la Coordination de génétique du CHU de Lyon

- Formations organisées par Trisomie 21 France (par exemple formation Dr Till de Lyon)
- Rédaction du Livret de Suivi Médical
- Rédaction de la partie médicale du livret « Scolariser un enfant trisomique 21 » Trisomie 21 France

• **En faveur du personnel du centre de référence**

- formations à la génétique et aux pathologies génétiques destinées aux infirmières et secrétaires

▪ **En faveur des autorités administratives** (Assurance maladie, ARH, DRASS...)

- Depuis un an, dans la Loire, des contacts et rencontres avec d'autres associations de personnes handicapées ont été pris pour développer la prise en charge des problèmes bucco dentaires des personnes trisomiques et handicapées plus généralement. Le CHU est à l'initiative d'une réunion prochaine (Avril 2007) réunissant les décideurs du département (caisses et mutuelles), les représentants des professionnels, les associations de personnes et des familles, le réseau bucco dentaire Rhône Alpes et la consultation en Odontologie de Clermont Ferrand afin d'avancer sur le développement et le remboursement de la sédation consciente et de la tarification des actes dentaires auprès de personnes à besoins spécifiques.

## (IV) Publications et recherches dans le domaine de la maladie rare effectuées par le centre candidat

### 1 - Listes des publications et communications nationales et internationales des 4 dernières années du coordonnateur ou ses collaborateurs (*mettre en annexe les pages PubMed avec les résumés*)

La liste des auteurs des publications a été générée par *PubMed*. Les articles en premier ou dernier auteur sont indiqués par une étoile. De même, les articles dont le facteur d'impact dépasse 10 sont indiqués par une étoile. Lorsque les 2 conditions sont réunies, il y a 2 étoiles. Les médecins du centre sont indiqués en gras.

#### **P EDERY**

\*1: Badens C, Martini N, Courrier S, DesPortes V, **Touraine R**, Levy N, **Ederly P**. ATRX syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X-inactivation pattern. *Am J Med Genet A*. 2006 Oct 15;140(20):2212-5. PMID: 16955409 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*2: Leutenegger AL, Labalme A, Genin E, Toutain A, Steichen E, Clerget-Darpoux F, **Ederly P**. Using genomic inbreeding coefficient estimates for homozygosity mapping of rare recessive traits: application to Taybi-Linder syndrome. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):62-6. Epub 2006 Apr 28. PMID: 16773566 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, Dollfus H, Journal H, **Ederly P**, Goldenberg A, Martin D, Heron D, Le Merrer M, Rustin P, Odent S, Munnich A, Sarasin A, Cormier-Daire V. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Arch Dis Child*. 2006 Feb;91(2):178-82. PMID: 16428367 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*4: Jaillet J, Robert-Gnansia E, Till M, Vinciguerra C, **Ederly P**. Biliary lithiasis in early pregnancy and abnormal development of facial and distal limb bones (Binder syndrome): a possible role for vitamin K deficiency. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Mar;73(3):188-93. PMID: 15751048 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Lesca G, Sinilnikova O, Theuil G, Blanc J, **Ederly P**, **Till M**. Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis family: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation. *Clin Genet*. 2005 Apr;67(4):367-8. No abstract available. PMID: 15733277 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Tischkowitz M, Goodman F, Koliou M, Webster D, **Ederly P**, Jones A, Wilson LC. Autosomal dominant B-cell immunodeficiency, distal limb anomalies and urogenital malformations (BILU syndrome) - report of a second family. *Clin Genet*. 2004 Dec;66(6):550-5. PMID: 15521984 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*7: **Ederly P**. [From morphological features to diagnostics of unexplained mental retardation: a new clinical classification?] *Arch Pediatr*. 2004. Jun;11(6):562-3. French. No abstract available. PMID: 15158834 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*8: Michon L, Morle L, Bozon M, Duret L, Zech JC, Godet J, **Plauchu H**, **Ederly P**. Physical and transcript map of the autosomal dominant colobomatous microphthalmia locus on chromosome 15q12-q15 and refinement to a 4.4 Mb region. *Eur J Hum Genet*. 2004 Jul;12(7):574-8. PMID: 15083168 [PubMed -

indexed for MEDLINE]

9: Giuliano F, David A, **Edery P**, Sigaudy S, Bonneau D, Cormier-Daire V, Philip N. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: seven cases including two with unusual cerebral manifestations. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 1;126(1):99-103. PMID: 15039980 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*10: Verot L, Alloisio N, Morle L, Bozon M, **Touraine R, Plauchu H, Edery P**. Localization of a non-syndromic X-linked mental retardation gene (MRX80) to Xq22-q24. *Am J Med Genet A*. 2003 Sep 15;122(1):37-41. PMID: 12949969 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11: Beby F, Morle L, Michon L, M B, **Edery P**, Burillon C, Denis P. [The genetics of hereditary cataract] *J Fr Ophtalmol*. 2003 Apr;26(4):400-8. Review. French. PMID: 12843900 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*12: **Edery P**, Chabrier S, Ceballos-Picot I, Marie S, Vincent MF, Tardieu M. Intrafamilial variability in the phenotypic expression of adenylosuccinate lyase deficiency: a report on three patients. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 15;120(2):185-90. PMID: 12833398 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M, Odent S, Lacombe D, **Edery P**, Brauner R, Raoul O, Gosset P, Prieur M, Vekemans M, Munnich A, Collea L, Cormier-Daire V. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet*. 2003 Jun;40(6):436-40. PMID: 12807965 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*14: Dode C, Le Du N, Cuisset L, Letourneur F, Berthelot JM, Vaudour G, Meyrier A, Watts RA, Scott DG, Nicholls A, Granel B, Frances C, Garcier F, **Edery P**, Boulinguez S, Domergues JP, Delpech M, Grateau G. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet*. 2002 Jun;70(6):1498-506. Epub 2002 Apr 25. PMID: 11992256 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Lesca G, Ollagnon-Roman E, Lachanat J, Dusser A, **Edery P**, Jeanpierre M, **Plauchu H**. [Diagnostic trap and difficulties of genetic counseling in a family with neuromuscular disease carriers] *Arch Pediatr*. 2001 Sep;8(9):957-60. French. PMID: 11582937 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*16: **Edery P**, Le Deist F, Briard ML, Debre M, Munnich A, Griscelli C, Fischer A, Lyonnet S. B cell immunodeficiency, distal limb abnormalities, and urogenital malformations in a three generation family: a novel autosomal dominant syndrome? *J Med Genet*. 2001 Jul;38(7):488-93. No abstract available. PMID: 11476068 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Cholley F, **Edery P**, Ricquier D, Peudenier S, Slama A, Tardieu M. respiratory chain deficiency revealed by hypothermia. *Neuropediatrics*. 2001 Apr;32(2):104-6. PMID: 11414641 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Lina-Granade G, Morle L, Alloisio N, **Edery P, Plauchu H**, Truy E, Disant F, Collet L. [Genetic deafness: the primary cause of sensorineural hearing loss in children] *Arch Pediatr*. 2001 Mar;8(3):308-12. Review. French. PMID: 11270257 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19: Martin-Denavit T, **Edery P, Plauchu H**, Attia-Sobol J, Raudrant D, Aurand JM, Thomas L. Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure. *Am J Med Genet*. 2000 Oct 2;94(4):338-40. No abstract available. PMID: 11038449 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*20: Morle L, Bozon M, Zech JC, Alloisio N, Raas-Rothschild A, Philippe C, Lambert JC, Godet J, **Plauchu H, Edery P**. A locus for autosomal dominant



colobomatous microphthalmia maps to chromosome 15q12-q15. *Am J Hum Genet.* 2000 Dec;67(6):1592-7. Epub 2000 Oct 13. PMID: 11035633 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*21: Rotig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, **Ederly P**, Lebideau M, Dallner G, Munnich A, Ernster L, Rustin P. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):391-5. PMID: 10972372 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*22: Bordeaux MC, Forcet C, Granger L, Corset V, Bidaud C, Billaud M, Bredesen DE, **Ederly P**, Mehlen P. The RET proto-oncogene induces apoptosis: a novel mechanism for Hirschsprung disease. *EMBO J.* 2000 Aug 1;19(15):4056-63. PMID: 10921886 [PubMed - indexed for MEDLINE]

23: Faivre L, Radford I, Viot G, **Ederly P**, Munnich A, Tardieu M, Vekemans M. Cerebellar ataxia and mental retardation in a child with an inherited satellited chromosome 4q. *Ann Genet.* 2000 Jan-Mar;43(1):35-8. PMID: 10818219 [PubMed - indexed for MEDLINE]

24: Morle L, Bozon M, Alloisio N, Latour P, Vandenberghe A, **Plauchu H**, Collet L, **Ederly P**, Godet J, Lina-Granade G. A novel C202F mutation in the connexin26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. *J Med Genet.* 2000 May;37(5):368-70. PMID: 10807696 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **M TILL**

\*1: Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Dery C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, Martinez-Frias ML, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittey CD, Rogers RC, Sanchis A, Stephenson JB, Tacke U, **Till M**, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Woods CG, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet.* 2006 Aug;38(8):910-6. Epub 2006 Jul 16. PMID: 16845400 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: Paoloni-Giacobino A, Dahoun S, Briault S, Chalumeau A, **Till M**, Morraine C, Lespinasse J. Six cases of cryptic subtelomeric translocations in four families: the use of subtelomeric FISH probes as a diagnostic tool. *Genet Couns.* 2006;17(1):15-28. PMID: 16719273 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Andre E, **Till M**, Descargues P, **Cordier MP**, Fouilhoux A, Haftek M, Hovnanian A, Lachaux A. [Netherton syndrome: a type of infantile erythroderma with failure to thrive, immune deficiency, rickets. Report of 3 cases] *Arch Pediatr.* 2005 Sep;12(9):1364-7. French. PMID: 15935629 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Jaillet J, Robert-Gnansia E, **Till M**, Vinciguerra C, **Ederly P**. Biliary lithiasis in early pregnancy and abnormal development of facial and distal limb bones (Binder syndrome): a possible role for vitamin K deficiency. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005 Mar;73(3):188-93. PMID: 15751048 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*5: Lesca G, Sinilnikova O, Theuil G, Blanc J, **Ederly P**, **Till M**. Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis family: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation. *Clin Genet.* 2005 Apr;67(4):367-8. No abstract available. PMID: 15733277 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Le Garrec M, Doret M, Pasquier JC, **Till M**, Lebon P, Buenerd A, Escalon J, Gaucherand P. Prenatal diagnosis of Aicardi-Goutieres syndrome. *Prenat Diagn.* 2005 Jan;25(1):28-30. PMID: 15662687 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Lespinasse J, Testard H, Nuges F, **Till M**, **Cordier MP**, Althuser M, Amblard F, Fert-Ferrer S, Durand C, Dalmon F, Pourcel C, **Jouk PS**. A submicroscopic unbalanced subtelomeric translocation t(2p;10q) identified by fluorescence in situ hybridization: fetus with increased nuchal translucency and normal standard karyotype with later growth and developmental delay, rhombencephalosynapsis (RES). *Ann Genet.* 2004 Oct-Dec;47(4):405-17. PMID: 15581840 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Chalabreysse L, Allias F, Bourgeois J, **Till M**, Dijoud F. [Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary vessels] *Ann Pathol.* 2004 Sep;24(4):349-55. French. PMID: 15567951 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Martin-Denavit T, **Till M**, **Plauchu H**. Toriello-Carey syndrome and unbalanced translocation t(8;18)(p12;q22). *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 15;128(2):219-21. No abstract available. PMID: 15214022 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Ronger S, **Till M**, Kanitakis J, Balme B, Thomas L. [Hypomelanosis of Ito in a girl with Trisomy 13 mosaicism: a cytogenetic study] *Ann Dermatol Venereol.* 2003 Nov;130(11):1033-8. Review. French. PMID: 14724538 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11: Morel Y, Tardy V, Calemard-Michel L, Guibaud L, **Till M**, Forest MG. [Fetal intersexuality: management approach] *Ann Endocrinol (Paris).* 2003 Oct;64(4):316-22. French. No abstract available. PMID: 14595245 [PubMed - indexed for MEDLINE]

12: Jbour AK, Mubaidin AF, **Till M**, El-Shanti H, Hadidi A, Ajlouni KM. Hypogonadotrophic hypogonadism, short stature, cerebellar ataxia, rod-cone retinal dystrophy, and hypersegmented neutrophils: a novel disorder or a new variant of Boucher-Neuhauser syndrome? *J Med Genet.* 2003 Jan;40(1):e2. No abstract available. PMID: 12525550 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Martin-Denavit T, Attia-Sobol J, Theuil J, Abel-Lablanche K, Boggio D, Teyssier M, Till M, Champion F, Vitrey D, **Plauchu H**. First prenatal diagnosis of partial trisomy 10 and partial monosomy 15 derived from a maternal translocation (10;15)(q11;q13). *Prenat Diagn.* 2002 Jun;22(6):487-9. No abstract available. PMID: 12116308 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Hiyasat D, Dehyyat MA, Ajlouni S, Mubaidin AF, **Till M**, Hadidi A, El-Shanti H, Ajlouni KM. Cerebellar hypoplasia, hypergonadotrophic hypogonadism, retinitis pigmentosa, alopecia, microcephaly, psychomotor retardation, and short stature: "D-CHRAMPS syndrome". *Eur J Pediatr.* 2002 Mar;161(3):170-2. PMID: 11998919 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **M-P CORDIER**

1: Chassaing N, Kanitakis J, Sportich S, **Cordier-Alex MP**, Titeux M, Calvas P, Claudy A, Berbis P, Hovnanian A. Generalized epidermolytic hyperkeratosis in two unrelated children from parents with localized linear form, and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol.* 2006 Dec;126(12):2715-7. Epub 2006 Sep 21. No abstract available. PMID: 16990804 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: Basmaison O, Liutkus A, Michel L, **Cordier MP**, Cochat P. [Inherited renal diseases and prenatal diagnosis] *Arch Pediatr.* 2006 Jun;13(6):727-9. Epub 2006 May 11. French. No abstract available. PMID: 16697565 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 3: Cheillan D, Salomons GS, Acquaviva C, Boisson C, Roth P, **Cordier MP**, Francois L, Jakobs C, Vianey-Saban C. Prenatal diagnosis of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: increased guanidinoacetate concentrations in amniotic fluid. *Clin Chem*. 2006 Apr;52(4):775-7. No abstract available. PMID: 16595836 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 4: Andre E, Till M, Descargues P, **Cordier MP**, Fouilhoux A, Haftek M, Hovnanian A, Lachaux A. [Netherton syndrome: a type of infantile erythroderma with failure to thrive, immune deficiency, rickets. Report of 3 cases] *Arch Pediatr*. 2005 Sep;12(9):1364-7. French. PMID: 15935629 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 5: Vergnes C, **Cordier MP**, Dubois R, Bouvier R, Cochat P. [MURCS association: a challenging diagnosis] *Arch Pediatr*. 2005 Jan;12(1):49-51. French. PMID: 15653055 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 6: Lespinasse J, Testard H, Nugues F, **Till M**, **Cordier MP**, Althuser M, Amblard F, Fert-Ferrer S, Durand C, Dalmon F, Pourcel C, **Jouk PS**. A submicroscopic unbalanced subtelomeric translocation t(2p;10q) identified by fluorescence in situ hybridization: fetus with increased nuchal translucency and normal standard karyotype with later growth and developmental delay, rhombencephalosynapsis (RES). *Ann Genet*. 2004 Oct-Dec;47(4):405-17. PMID: 15581840 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 7: Mcheik JN, **Cordier MP**, Longy M, Levard G. [Macrocephaly and multiple hamartoma: a very variable entity] *Arch Pediatr*. 2004 Jan;11(1):33-6. French. PMID: 14700758 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8: Farge P, **Cordier MP**, James-Pangaud I. [Orodontal development and anomalies] *Rev Prat*. 2002 Dec 15;52(20):2287-92. Review. French. No abstract available. PMID: 12621951 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 9: Denis-Thely L, **Cordier MP**, Cambazard F, Misery L. [Unilateral focal dermal hypoplasia] *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Oct;129(10 Pt 1):1161-3. French. PMID: 12442131 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 10: Faivre L, Le Merrer M, Baumann C, Polak M, Chatelain P, Sulmont V, Cousin J, Bost M, **Cordier MP**, Zackai E, Russell K, Finidori G, Pouliquen JC, Munnich A, Maroteaux P, Cormier-Daire V. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):745-9. PMID: 11694546 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*11: Vianey-Saban C, Bouvier R, Cochat P, Buenerd A, Divry P, Dumoulin R, **Cordier MP**. Antenatal expression of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2000 Jun;23(4):345-8. No abstract available. PMID: 10896290 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 12: Taillandier A, Cozien E, Muller F, Merrien Y, Bonnin E, Fribourg C, Simon-Bouy B, Serre JL, Bieth E, Brenner R, **Cordier MP**, De Bie S, Fellmann F, Freisinger P, Hesse V, Hennekam RC, Josifova D, Kerzin-Storarr L, Leporrier N, Zabet MT, Mornet E. Fifteen new mutations (-195C>T, L-12X, 298-2A>G, T117N, A159T, R229S, 997+2T>A, E274X, A331T, H364R, D389G, 1256delC, R433H, N461I, C472S) in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene in patients with hypophosphatasia. *Hum Mutat*. 2000 Mar;15(3):293. PMID: 10679946 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*13: Hagan DM, Ross AJ, Strachan T, Lynch SA, Ruiz-Perez V, Wang YM, Scambler P, Custard E, Reardon W, Hassan S, Nixon P, Papapetrou C, Winter RM, Edwards Y, Morrison K, Barrow M, **Cordier-Alex MP**, Correia P, Galvin-Parton PA, Gaskill S, Gaskin KJ, Garcia-Minaur S, Gereige R, Hayward R, Homfray T. Mutation analysis and embryonic expression of the HLXB9

Currarino syndrome gene. Am J Hum Genet. 2000 May;66(5):1504-15. Epub 2000 Apr 4. Erratum in: Am J Hum Genet 2000 Sep;67(3):769. PMID: 10749657 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **H PLAUCHU**

1: Buscarini E, **Plauchu H**, Garcia Tsao G, White RI Jr, Sabba C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. Liver Int. 2006 Nov;26(9):1040-6. PMID: 17032403 [PubMed - in process]

2: Lunel A, Audra P, **Plauchu H**, Gaucherand P. [Marfan's syndrome and pregnancy] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 Oct;35(6):607-13. Review. French. PMID: 17003748 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion MJ, Babin E, Gilbert-Dussardier B, Riviere S, Goizet C, Faivre L, **Plauchu H**, Frebourg T, Calender A, Giraud S; French Rendu-Osler Network. Distribution of ENG and ACVRL1 (ALK1) mutations in French HHT patients. Hum Mutat. 2006 Jun;27(6):598. PMID: 16705692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, Semino L, Corno S, Valacca C, **Plauchu H**, Lesca G, Barthelet M, Buscarini E, Danesino C. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Genet Med. 2006 Mar;8(3):183-90. PMID: 16540754 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Lesca G, Fallet-Bianco C, **Plauchu H**, Vitrey D, Verloes A, Attia-Sobol J. Orofaciodigital syndrome with cerebral dysgenesis. Am J Med Genet A. 2006 Apr 1;140(7):757-63. PMID: 16502430 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*6: Babin E, Borsik M, Braccard S, Crampette L, Darrouzet V, Faure F, Fontanel JP, Houdart E, Jankowski R, Le Clech G, Malvezzi L, Moriniere S, Perie S, Perret J, Pignat JC, Portier F, Serrano E, **Plauchu H**. [Treatments of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa] Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2005;126(1):43-8. French. PMID: 16080648 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Seve P, Dubreuil O, Farhat F, **Plauchu H**, Touboul P, Broussolle C. Acute mitral regurgitation caused by papillary muscle rupture in the immediate postpartum period revealing Ehlers-Danlos syndrome type IV. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Mar;129(3):680-1. No abstract available. PMID: 15746759 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Buscarini E, Danesino C, **Plauchu H**, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Cappiello J, Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ultrasound Med Biol. 2004 Sep;30(9):1089-97. PMID: 15550313 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Buscarini L, **Plauchu H**, Zambelli A. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. Ultraschall Med. 2004 Sep;25(5):348-55. PMID: 15368138 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Michel-Calemard L, Lesca G, Morel Y, Boggio D, **Plauchu H**, Attia-Sobol

- J. Campomelic acampomelic dysplasia presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):519-23. PMID: 15300742 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*11: Martin-Denavit T, **Till M, Plauchu H**. Toriello-Carey syndrome and unbalanced translocation t(8;18)(p12;q22). *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 15;128(2):219-21. No abstract available. PMID: 15214022 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*12: Michon L, Morle L, Bozon M, Duret L, Zech JC, Godet J, **Plauchu H, Edery P**. Physical and transcript map of the autosomal dominant colobomatous microphthalmia locus on chromosome 15q12-q15 and refinement to a 4.4 Mb region. *Eur J Hum Genet.* 2004 Jul;12(7):574-8. PMID: 15083168 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 13: Lesca G, **Plauchu H**, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, Riviere S, Leheup B, Goizet C, Carette MF, Cordier JF, Pinson S, Soubrier F, Calender A, Giraud S; French Rendu-Osler Network. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat.* 2004 Apr;23(4):289-99. PMID: 15024723 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 14: Cottin V, **Plauchu H**, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 May 1;169(9):994-1000. Epub 2004 Jan 23. PMID: 14742303 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 15: Khau Van Kien P, Wolf JE, Mathieu F, Zhu L, Salve N, Lalande A, Bonnet C, Lesca G, **Plauchu H**, Dellinger A, Nivelon-Chevallier A, Brunotte F, Jeunemaitre X. Familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus: genetic arguments for a particular pathophysiological entity. *Eur J Hum Genet.* 2004 Mar;12(3):173-80. PMID: 14722581 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 16: Verot L, Alloisio N, Morle L, Bozon M, **Touraine R, Plauchu H, Edery P**. Localization of a non-syndromic X-linked mental retardation gene (MRX80) to Xq22-q24. *Am J Med Genet A.* 2003 Sep 15;122(1):37-41. PMID: 12949969 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 17: Danino A, Menu F, **Plauchu H**, Malka G. [Establishing a new severity score for EEC: ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate] *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2003 Jun;104(3):140-3. French. PMID: 12931064 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 18: Kodjikian L, Nguyen K, Lumbroso L, Gauthier-Villars M, Chauvel P, **Plauchu H**, Sterkers M, Devouassoux M, Grange JD. Familial uveal melanoma: a report on two families and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Aug;81(4):389-95. Review. PMID: 12859267 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 19: Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, **Plauchu H**, McDonald J, Kennedy S, Faughnan ME, Letarte M. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet.* 2003 Jul;40(7):494-502. PMID: 12843319 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 20: Benoit C, Genelle B, Scoazec JY, **Plauchu H**, Boillot O, Chayvialle JA, Dumortier J. [A new case of familial Caroli's disease] *Gastroenterol Clin Biol.* 2003 Apr;27(4):421-2. French. No abstract available. PMID: 12759686 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 21: Lesca G, Eymard-Pierre E, Santorelli FM, Cusmai R, Di Capua M, Valente EM, Attia-Sobol J, **Plauchu H**, Leuzzi V, Ponzzone A, **Boespflug-Tanguy O**,

- Bertini E. Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP): clinical features in 11 families. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):674-82. PMID: 12601111 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 22: Faivre L, Le Merrer M, Lyonnet S, **Plauchu H**, Dagoneau N, Campos-Xavier AB, Attia-Sobol J, Verloes A, Munnich A, Cormier-Daire V. Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet*. 2002 Nov 1;112(4):379-83. PMID: 12376940 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*23: Martin-Denavit T, Attia-Sobol J, Theuil J, Abel-Lablanche K, Boggio D, Teyssier M, **Till M**, Champion F, Vitrey D, **Plauchu H**. First prenatal diagnosis of partial trisomy 10 and partial monosomy 15 derived from a maternal translocation (10;15)(q11;q13). *Prenat Diagn*. 2002 Jun;22(6):487-9. No abstract available. PMID: 12116308 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 24: Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin JC, Wang Q, Sinilnikova O, Giraud S, Freyer G, **Plauchu H**, Puisieux A, Lasset C. Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: reactions and behavior after the disclosure of a positive test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Jan;11(1):97-104. PMID: 11815406 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*25: Golfier F, Peyrol S, Attia-Sobol J, Marret H, Raudrant D, **Plauchu H**. Hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: influence of pregnancies. *Clin Genet*. 2001 Sep;60(3):240-1. No abstract available. PMID: 11595028 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*26: Lesca G, Ollagnon-Roman E, Lachanat J, Dusser A, **Ederly P**, Jeanpierre M, **Plauchu H**. [Diagnostic trap and difficulties of genetic counseling in a family with neuromuscular disease carriers] *Arch Pediatr*. 2001 Sep;8(9):957-60. French. PMID: 11582937 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*27: Martin-Denavit T, Duthel S, Giraud S, Olschwang S, Saurin JC, **Plauchu H**. Phenotype variability of two FAP families with an identical APC germline mutation at codon 1465: a potential modifier effect? *Clin Genet*. 2001 Aug;60(2):125-31. PMID: 11553046 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 28: Lina-Granade G, Morle L, Alloisio N, Ederly P, **Plauchu H**, Truy E, Disant F, Collet L. [Genetic deafness: the primary cause of sensorineural hearing loss in children] *Arch Pediatr*. 2001 Mar;8(3):308-12. Review. French. PMID: 11270257 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*29: **Plauchu H**, Encha-Razavi F, Hermier M, Attia-Sobol J, Vitrey D, Verloes A. Lissencephaly type III, stippled epiphyses and loose, thick skin: a new recessively inherited syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 Feb 15;99(1):14-20. PMID: 11170088 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 30: Martin-Denavit T, **Ederly P**, **Plauchu H**, Attia-Sobol J, Raudrant D, Aurand JM, Thomas L. Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure. *Am J Med Genet*. 2000 Oct 2;94(4):338-40. No abstract available. PMID: 11038449 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- \*31: Morle L, Bozon M, Zech JC, Alloisio N, Raas-Rothschild A, Philippe C, Lambert JC, Godet J, **Plauchu H**, **Ederly P**. A locus for autosomal dominant colobomatous microphthalmia maps to chromosome 15q12-q15. *Am J Hum Genet*. 2000 Dec;67(6):1592-7. Epub 2000 Oct 13. PMID: 11035633 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 32: Ziani M, Valignat C, Lopez JG, Ruffion A, **Plauchu H**, Perrin P. Renal arteriovenous malformation requiring surgery in Rendu-Osler-Weber disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *J Urol*. 2000 Oct;164(4):1292-3. No abstract available. PMID: 10992384 [PubMed - indexed for MEDLINE]

33: Morle L, Bozon M, Alloisio N, Latour P, Vandenberghe A, **Plauchu H**, Collet L, **Ederly P**, Godet J, Lina-Granade G. A novel C202F mutation in the connexin26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. *J Med Genet.* 2000 May;37(5):368-70. PMID: 10807696 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*34: Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, **Plauchu H**. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000 Mar 6;91(1):66-7. PMID: 10751092 [PubMed - indexed for MEDLINE]

35: Urban Z, Peyrol S, **Plauchu H**, Zobot MT, Lebowhl M, Schilling K, Green M, Boyd CD, Csiszar K. Elastin gene deletions in Williams syndrome patients result in altered deposition of elastic fibers in skin and a subclinical dermal phenotype. *Pediatr Dermatol.* 2000 Jan-Feb;17(1):12-20. PMID: 10720981 [PubMed - indexed for MEDLINE]

36: Saurin JC, Dumortier J, Menard Y, Henry L, Boillot O, **Plauchu H**, Paliard P. [Hepatic vascular malformations in Rendu-Osler disease] *Gastroenterol Clin Biol.* 2000 Jan;24(1):89-93. Review. French. No abstract available. PMID: 10679590 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **S DUPUIS-GIROD**

\*1: **Dupuis-Girod S**, Cancrini C, Le Deist F, Palma P, Bodemer C, Puel A, Livadiotti S, Picard C, Bossuyt X, Rossi P, Fischer A, Casanova JL. Successful allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in a child who had anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Pediatrics.* 2006 Jul;118(1):e205-11. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16769798 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: Morfin F, **Dupuis-Girod S**, Mundweiler S, Falcon D, Carrington D, Sedlacek P, Bierings M, Cetkovsky P, Kroes AC, van Tol MJ, Thouvenot D. In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther.* 2005;10(2):225-9. PMID: 15865216 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Ku CL, **Dupuis-Girod S**, Dittrich AM, Bustamante J, Santos OF, Schulze I, Bertrand Y, Couly G, Bodemer C, Bossuyt X, Picard C, Casanova JL. NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):e615-9. Epub 2005 Apr 15. PMID: 15833888 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*4: **Dupuis-Girod S**, Akkari V, Ged C, Galambrun C, Kebaili K, Deybach JC, Claudy A, Geburher L, Philippe N, de Verneuil H, Bertrand Y. Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease). *Eur J Pediatr.* 2005 Feb;164(2):104-7. Epub 2004 Nov 20. PMID: 15703981 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Kagialis-Girard S, Mialou V, Ffrench M, **Dupuis-Girod S**, Pages MP, Bertrand Y. Thrombocytosis and toxocariasis: report of two pediatric cases. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Feb;44(2):190-2. PMID: 15468308 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*6: Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, Doffinger R, Cancrini C, Bonnet M, Puel A, Chable-Bessia C, Yamaoka S, Feinberg J, **Dupuis-Girod S**, Bodemer C, Livadiotti S, Novelli F, Rossi P, Fischer A, Israel A, Munnich A, Le Deist F, Casanova JL. A hypermorphic IkappaBalpha mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest.* 2003 Oct;112(7):1108-15. PMID: 14523047

[PubMed - indexed for MEDLINE]

\*7: **Dupuis-Girod S**, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, de Saint Basile G, Delaunay J, Schwarz K, Casanova JL, Blanche S, Fischer A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e622-7. PMID: 12728121 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*8: **Dupuis-Girod S**, Corradini N, Hadj-Rabia S, Fournet JC, Faivre L, Le Deist F, Durand P, Doffinger R, Smahi A, Israel A, Courtois G, Brousse N, Blanche S, Munnich A, Fischer A, Casanova JL, Bodemer C. Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):e97. PMID: 12042591 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*9: Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay JP, Thrasher AJ, Wulffraat N, Sorensen R, **Dupuis-Girod S**, Fischer A, Davies EG, Kuis W, Leiva L, Cavazzana-Calvo M. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1185-93. PMID: 11961146 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*10: Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, Porras O, Tezcan I, Andolina M, Babul-Hirji R, Baric I, Canham N, Chitayat D, **Dupuis-Girod S**, Ellis I, Etzioni A, Fasth A, Fisher A, Gerritsen B, Gulino V, Horwitz E, Klamroth V, Lanino E, Mirolo M, Musio A, Matthijs G, Nonomaya S, Notarangelo LD, Ochs HD, Superti Furga A, Valiaho J, van Hove JL, Vihinen M, Vujic D, Vezzone P, Villa A. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet*. 2001 Aug 15;10(17):1767-73. PMID: 11532986 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*11: Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, **Dupuis-Girod S**, Cerf-Bensussan N, Cavazzana-Calvo M, Brousse N, Fischer A, Casanova JL. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 2001 Jun 7;344(23):1758-62. No abstract available. PMID: 11396442 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*12: Doffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, Bodemer C, Kenwrick S, **Dupuis-Girod S**, Blanche S, Wood P, Rabia SH, Headon DJ, Overbeek PA, Le Deist F, Holland SM, Belani K, Kumararatne DS, Fischer A, Shapiro R, Conley ME, Reimund E, Kalhoff H, Abinun M, Munnich A, Israel A, Courtois G, Casanova JL. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):277-85. PMID: 11242109 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*13: **Dupuis-Girod S**, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):129-33. PMID: 11148528 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **P-S JOUK**

\*1: Guillem P, Cans C, Guinchat V, Ratel M, **Jouk PS**. Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Nov;48(11):896-900. PMID: 17044957 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*2: Piolat C, Dyon JF, Sturm N, Pinson S, Bost M, **Jouk PS**, Plantaz D, Chabre O. early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol*



(Oxf). 2006 Jul;65(1):118-24. PMID: 16817830 [PubMed - in process]

3: Bonfils M, Emeriaud G, Durand C, Brancato S, Nugues F, **Jouk PS**, Wroblewski I, Debillon T. Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Sep;91(5):F363-4. Epub 2006 Feb 1. PMID: 16452105 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Lalo E, Vercueil L, Bougerol T, **Jouk PS**, Debu B. Late event-related potentials and movement complexity in young adults with Down syndrome. Neurophysiol Clin. 2005 Jul;35(2-3):81-91. Erratum in: Neurophysiol Clin. 2005 Oct;35(4):147-8. PMID: 16087071 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*5: Viossat P, Cans C, Marchal-Andre D, Althuser M, Tomasella T, Pons JC, **Jouk PS**. [Role of "subtle" ultrasonographic signs during antenatal screening for trisomy 21 during the second trimester of pregnancy: meta-analysis and CPDPN protocol of the Grenoble University Hospital]J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2005 May;34(3 Pt 1):215-31. Review.French. PMID: 16012382 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Pernod G, **Jouk PS**, Bosson JL, Carpentier PH, Polack B. More on: asymptomatic thrombophilia--a family affair. J Thromb Haemost. 2005 Jun;3(6):1329-30. No abstract available. PMID: 15946233 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Piolat C, N'die J, Andrini P, Althuser M, **Jouk PS**, Jacquier C, Dyon JF. Perforated tubular duplication of the transverse colon: a rare cause of meconium peritonitis with prenatal diagnosis. Pediatr Surg Int. 2005 Feb;21(2):110-2. Epub 2005 Jan 11. PMID: 15645250 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*8: Lespinasse J, Testard H, Nugues F, **Till M**, **Cordier MP**, Althuser M, Amblard F, Fert-Ferrer S, Durand C, Dalmon F, Pourcel C, **Jouk PS**. A submicroscopic unbalanced subtelomeric translocation t(2p;10q) identified by fluorescence in situ hybridization: fetus with increased nuchal translucency and normal standard karyotype with later growth and developmental delay, rhombencephalosynapsis (RES).Ann Genet. 2004 Oct-Dec;47(4):405-17. PMID: 15581840 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Gariod S, Brossard Y, Poissonnier MH, Vuilliez B, Deutsch V, **Jouk PS**, PonsJC. [Kell alloimmunization in pregnancy]J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Nov;33(7):637-48. Review. French. PMID: 15550883 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Guillem P, Fabre B, Cans C, Robert-Gnansia E, **Jouk PS**. Trends in elective terminations of pregnancy between 1989 and 2000 in a French county (the Isere).Prenat Diagn. 2003 Nov;23(11):877-83. PMID: 14634970 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*11: Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, **Jouk PS**, JohnsonA, Hutton J, Hemming K, Hagberg G, Dolk H, Chalmers J; Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births:European collaborative study.Lancet. 2003 Oct 4;362(9390):1106-11. PMID: 14550698 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*12: Guignon AM, Mallaret MP, **Jouk PS**. Carbimazole-related gastroschisis. Ann Pharmacother. 2003 Jun;37(6):829-31. PMID: 12773072 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*13: Cans C, Guillem P, Fauconnier J, Rambaud P, **Jouk PS**. Disabilities and trends over time in a French county, 1980-91.Arch Dis Child. 2003 Feb;88(2):114-7. PMID: 12538309 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Emeriaud G, Douchin S, **Jouk PS**, Andrini P, Wroblewski I, Marey C, Rossignol AM. [Congenital long QT syndrome in newborns] Arch Pediatr. 2002 Aug;9(8):805-9. French. PMID: 12205790 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Ohayon J, Cai H, **Jouk PS**, Usson Y, Azancot A. A model of the structural and functional development of the normal human fetal left ventricle based on a global growth law. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2002 Apr;5(2):113-26. PMID: 12186721 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*16: des Portes V, Abaoub L, Joannard A, Souville I, Francis F, Pinard JM, Chelly J, Beldjord C, **Jouk PS**. So-called 'cryptogenic' partial seizures resulting from a subtle cortical dysgenesis due to a doublecortin gene mutation. Seizure. 2002 Jun;11(4):273-7. PMID: 12027577 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Pons JC, Bost-Bru C, Brenier-Pinchart MP, **Jouk PS**, Ambroise-Thomas P. [Congenital toxoplasmosis: prevention in the pregnant woman and management of the neonate] Arch Pediatr. 2002 Feb;9(2):206-12. Review. French. PMID: 11915504 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*18: Ayoubi JM, **Jouk PS**, Pons JC. Diastrophic dwarfism and pregnancy. Lancet. 2001 Nov 24;358(9295):1778. No abstract available. PMID: 11734236 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19: Pingault V, Bondurand N, Lemort N, Sancandi M, Ceccherini I, Hugot JP, **Jouk PS**, Goossens M. A heterozygous endothelin 3 mutation in Waardenburg-Hirschsprung disease: is there a dosage effect of EDN3/EDNRB gene mutations on neurocristopathy phenotypes? J Med Genet. 2001 Mar;38(3):205-9. No abstract available. PMID: 11303518 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **R TOURAINE**

1: Badens C, Martini N, Courrier S, DesPortes V, **Touraine R**, Levy N, **Edey P**. ATRX syndrome in a girl with a heterozygous mutation in the ATRX Zn finger domain and a totally skewed X-inactivation pattern. Am J Med Genet A. 2006 Oct 15;140(20):2212-5. PMID: 16955409 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*2: Poujois A, Antoine JC, Combes A, **Touraine RL**. Chronic neuromyotonia as a phenotypic variation associated with a new mutation in the KCNA1 gene. J Neurol. 2006 Jul;253(7):957-9. Epub 2006 Mar 6. No abstract available. PMID: 16511644 [PubMed - in process]

3: Aknin-Seifer IE, **Touraine RL**, Faure AK, Fellmann F, Chouteau J, Levy R. Two fast methods for detection of Y-microdeletions. Fertil Steril. 2005 Sep;84(3):740-2. PMID: 16169411 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Aknin-Seifer IE, **Touraine RL**, Lejeune H, Jimenez C, Chouteau J, Siffroi JP, McElreavey K, Bienvenu T, Patrat C, Levy R. Is the CAG repeat of mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG) associated with male infertility? A multi-centre French study. Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):736-40. Epub 2005 Jan 13. PMID: 15650046 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Aknin-Seifer IE, Lejeune H, **Touraine RL**, Levy R; Societe d'Andrologie de Langue Francaise. Y chromosome microdeletion screening in infertile men in France: a survey of French practice based on 88 IVF centres. Hum Reprod. 2004 Apr;19(4):788-93. Epub 2004 Feb 12. Review. PMID: 15033947 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Aknin-Seifer I, **Touraine RL**, Lejeune H, Laurent JL, Lauras B, Levy R.

[A simple, low-cost and non-invasive method for screening Y microdeletions in infertile men]Gynecol Obstet Fertil. 2004 Jan;32(1):34-41. French. PMID: 14736598 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Exantus J, Ranchin B, Dubourg L, **Touraine R**, Baverel G, Cochat P. Acute renal failure in a patient with phosphofructokinase deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jan;19(1):111-3. Epub 2003 Nov 22. PMID: 14634865 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Verot L, Alloisio N, Morle L, Bozon M, **Touraine R**, **Plauchu H**, **Edey P**. Localization of a non-syndromic X-linked mental retardation gene (MRX80) to Xq22-q24. *Am J Med Genet A*. 2003 Sep 15;122(1):37-41. PMID: 12949969 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Aknin-Seifer IE, **Touraine RL**, Lejeune H, Laurent JL, Lauras B, Levy R. A simple, low cost and non-invasive method for screening Y-chromosome microdeletions in infertile men.*Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):257-61. PMID: 12571158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Misery L, Antoine JC, **Touraine R**, Wanders R, Maitre S, Has C, Perrot JL, Cambazard F. [Sjogren-Larsson syndrome: two cases with delayed diagnosis] *Ann Med Interne (Paris)*. 2002 Jun;153(4):280-2. French. PMID: 12218895 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*11: **Touraine RL**, Zeniou M, Hanauer A. A syndromic form of X-linked mental retardation: the Coffin-Lowry syndrome.*Eur J Pediatr*. 2002 Apr;161(4):179-87. Review. PMID: 12014383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

12: Jacquot S, Zeniou M, **Touraine R**, Hanauer A. X-linked Coffin-Lowry syndrome (CLS, MIM 303600, RPS6KA3 gene, protein product known under various names: pp90(rsk2), RSK2, ISPK, MAPKAP1).*Eur J Hum Genet*. 2002 Jan;10(1):2-5. PMID: 11896450 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Amiel J, Espinosa-Parrilla Y, Steffann J, Gosset P, Pelet A, Prieur M, Boute O, Choiset A, Lacombe D, Philip N, Le Merrer M, Tanaka H, **Till M**, **Touraine R**, Toutain A, Vekemans M, Munnich A, Lyonnet S. Large-scale deletions and SMAD1P1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with involvement of midline structures.*Am J Hum Genet*. 2001 Dec;69(6):1370-7. Epub 2001 Oct 10. PMID: 11595972 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Amiel J, Salomon R, Attie-Bitach T, **Touraine R**, Steffann J, Pelet A, Nihoul-Fekete C, Vekemans M, Munnich A, Lyonnet S. [Molecular genetics of Hirschsprung disease: a model of multigenic neurocristopathy] *J Soc Biol*. 2000;194(3-4):125-8. Review. French. PMID: 11324313 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Lauras B, **Touraine R**, **Prieur F**. [Monofactorial heredity. Construction and interpretation of genealogic trees.Principles of genetic counseling] *Rev Prat*. 2001 Jan 15;51(1):65-73. French. No abstract available. PMID: 11234099 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*16: Korsch E, Steinkuhle J, Massin M, Lyonnet S, **Touraine RL**. Impaired autonomic control of the heart by SOX10 mutation. *Eur J Pediatr*. 2001 Jan;160(1):68-9. PMID: 11195028 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Beby F, Zech C, **Touraine R**, Guibaud P, Masset H, Trepsat C, Denis P. [Persistent hyperplastic primary vitreous syndrome in a girl with Aicardi syndrome] *J Fr Ophtalmol*. 2000 Sep;23(7):703-7. French. PMID: 10992067 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Candotti F, Agbaria R, Mullen CA, **Touraine R**, Balzarini J, Johns DG,

Blaese RM. Use of a herpes thymidine kinase/neomycin phosphotransferase chimeric gene for metabolic suicide gene transfer. *Cancer Gene Ther.* 2000 Apr;7(4):574-80. PMID: 10811475 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*19: **Touraine RL**, Attie-Bitach T, Manceau E, Korsch E, Sarda P, Pingault V, Encha-Razavi F, Pelet A, Auge J, Nivelon-Chevallier A, Holschneider AM, Munnes M, Doerfler W, Goossens M, Munnich A, Vekemans M, Lyonnet S. Neurological phenotype in Waardenburg syndrome type 4 correlates with novel SOX10 truncating mutations and expression in developing brain. *Am J Hum Genet.* 2000 May;66(5):1496-503. Epub 2000 Apr 4. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2000 Jun;66(6):2020. PMID: 10762540 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **F PRIEUR**

1: Bruyere H, Speevak MD, Winsor EJ, **de Freminville B**, Farrell SA, McGowan-Jordan J, McGillivray B, Chitayat D, McFadden D, Adouard V, Terespolsky D, **Prieur F**, Pantzar T, Hrynchak M. Isodicentric Yp: prenatal diagnosis and outcome in 12 cases. *Prenat Diagn.* 2006 Apr;26(4):324-9. Review. PMID: 16521154 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: Pelissier P, Merlin E, **Prieur F**, David M, Malpuech G, Forest MG, Morel Y, Nicolino M, Richard O, Stephan JL. [Adrenal hypoplasia congenita: four new cases in children] *Arch Pediatr.* 2005 Apr;12(4):380-4. French. PMID: 15808425 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Sanlaville D, Genevieve D, Bernardin C, Amiel J, Baumann C, de Blois MC, Cormier-Daire V, Gerard B, Gerard M, Le Merrer M, Parent P, **Prieur F**, Prieur M, Raoul O, Toutain A, Verloes A, Viot G, Romana S, Munnich A, Lyonnet S, Vekemans M, Turleau C. Failure to detect an 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005 May;13(5):690-3. Review. PMID: 15770228 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Tourne G, Collet F, Varlet MN, Billiemaz K, **Prieur F**, Lavocat MP, Seffert P. [Prenatal Bartter's syndrome. Report of two cases] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003 Dec;32(8 Pt 1):751-4. French. PMID: 15067902 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Griffon N, Jeanneteau F, **Prieur F**, Diaz J, Sokoloff P. CLIC6, a member of the intracellular chloride channel family, interacts with dopamine D(2)-like receptors. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003 Sep 10;117(1):47-57. PMID: 14499480 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Varlet F, Bousquet F, Clemenson A, Chauleur C, Kopp-Dutour N, Tronchet M, Teyssier G, **Prieur F**, Varlet MN. Congenital diaphragmatic hernia. Two cases with early prenatal diagnosis and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther.* 2003 Jan-Feb;18(1):33-5. PMID: 12566773 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Misery L, Gregoire M, **Prieur F**, Froissart R, Guffon N, Maitre S, Fond L, Denis L, Perrot JL, Cambazard F. [Fabry's disease and hypoparathyroidism] *Ann Med Interne (Paris).* 2002 Jun;153(4):283-5. French. PMID: 12218896 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*8: Lauras B, **Touraine R**, **Prieur F**. [Monofactorial heredity. Construction and interpretation of genealogic trees. Principles of genetic counseling] *Rev Prat.* 2001 Jan 15;51(1):65-73. French. No abstract available. PMID: 11234099 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **B De FREMINVILLE**

1: Faulks D, Collado V, **de Freminville B**, Newton JT, Hennequin M. A controlled national survey in France of health-related challenges for persons with Down syndrome. *Nurs Outlook.* 2006 Nov-Dec;54(6):345-52.

PMID: 17142153 [PubMed - in process]

2: Bruyere H, Speevak MD, Winsor EJ, **de Freminville B**, Farrell SA, McGowan-Jordan J, McGillivray B, Chitayat D, McFadden D, Adouard V, Terespolsky D, **Prieur F**, Pantzar T, Hrynchak M. Isodicentric Yp: prenatal diagnosis and outcome in 12 cases. Prenat Diagn. 2006 Apr;26(4):324-9. Review. PMID: 16521154 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### C FRANCANNET

1: Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, **Francannet C**, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Dec 19; [Epub ahead of print] PMID: 17177265 [PubMed - as supplied by publisher]

2: Goumy C, Mihaescu M, Tchirkov A, Giollant M, Benier C, **Francannet C**, Jaffray JY, Geneix A, Vago P. De novo balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosome 8,11 and 16 in a boy with mild developmental delay and psychotic disorder. Genet Couns. 2006;17(3):371-9. PMID: 17100206 [PubMed - in process]

3: Chevrier C, Dananche B, Bahuau M, Nelva A, Herman C, **Francannet C**, Robert-Gnansia E, Cordier S. Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. Occup Environ Med. 2006 Sep;63(9):617-23. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16644895 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, Sergent-Allaoui A, Houang M, Joannard A, Schmerber S, Delobel B, Leman J, Journal H, Catros H, Dollfus H, Eliot MM, David A, Calais C, Drouin-Garraud V, Obstoy MF, Tran Ba Huy P, Lacombe D, Duriez F, **Francannet C**, Bitoun P, Petit C, Garabedian EN, Couderc R, Marlin S, Denoyelle F. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. Eur J Hum Genet. 2006 Jun;14(6):773-9. PMID: 16570074 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Rouget F, Monfort C, Bahuau M, Nelva A, Herman C, **Francannet C**, Robert-Gnansia E, Cordier S. [Periconceptional folates and the prevention of orofacial clefts: role of dietary intakes in France] Rev Epidemiol Sante Publique. 2005 Sep;53(4):351-60. French. PMID: 16353510 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Goumy C, Mihaescu M, Tchirkov A, Giollant M, Bonnet-Dupeyron MN, Jaffray JY, Geneix A, Perissel B, **Francannet C**, **Boespflug-Tanguy O**, Vago P. An unusual familial chromosome 9 "variant" with variable phenotype: characterization by CGH analysis. Morphologie. 2005 Jun;89(285):71-5. PMID: 16110742 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Gallot D, Coste K, **Francannet C**, Laurichesse H, Boda C, Ughetto S, Vanlieferinghen P, Scheye T, Vendittelli F, Labbe A, Dechelotte PJ, Sapin V, Lemery D. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne, France. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Apr 1;125(2):202-5. Epub 2005 Aug 15. PMID: 16099579 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Goumy C, Beaufrere AM, **Francannet C**, Tchirkov A, Laurichesse Delmas H, Geissler F, Lemery D, Dechelotte PJ, Vago P. Prenatal detection of mosaic isochromosome 20q: a fourth report with abnormal phenotype. Prenat Diagn. 2005 Aug;25(8):653-5. PMID: 16049989 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Chevrier C, Perret C, Bahuau M, Nelva A, Herman C, **Francannet C**,

Robert-Gnansia E, Cordier S. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: an evaluation of the contribution of child and maternal genotypes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Feb;73(2):114-22. PMID: 15602753 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Eydoux P, Thepot F, Fellmann F, **Francannet C**, Simon-Bouy B, Jouannet P, Bresson JL, Siffroi JP; Commission de Genetique de la Federation Francaise des CECOS. How can the genetic risks of embryo donation be minimized? Proposed guidelines of the French Federation of CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme). *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1685-8. Epub 2004 Jun 10. Review. PMID: 15192062 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11: Gajdos V, Bahuau M, Robert-Gnansia E, **Francannet C**, Cordier S, Bonaiti-Pellie C. Genetics of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: is there a Mendelian sub-entity? *Ann Genet*. 2004 Jan-Mar;47(1):29-39. PMID: 15050872 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*12: McGregor L, Makela V, Darling SM, Vrontou S, Chalepakis G, Roberts C, Smart N, Rutland P, Prescott N, Hopkins J, Bentley E, Shaw A, Roberts E, Mueller R, Jadeja S, Philip N, Nelson J, **Francannet C**, Perez-Aytes A, Megarbane A, Kerr B, Wainwright B, Woolf AS, Winter RM, Scambler PJ. Fraser syndrome and mouse blebbed phenotype caused by mutations in FRAS1/Fras1 encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet*. 2003 Jun;34(2):203-8. PMID: 12766769 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Vanlieferinghen P, Gallot D, **Francannet Ch**, Meyer F, Dechelotte P. Prenatal ultrasonographic diagnosis of a recurrent case of Johanson Blizzard syndrome. *Genet Couns*. 2003;14(1):105-7. PMID: 12725595 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Pradat P, **Francannet C**, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003 May-Jun;24(3):195-221. Epub 2003 Mar 14. PMID: 12632215 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Harris JA, **Francannet C**, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003 May-Jun;24(3):222-35. Epub 2003 Mar 17. PMID: 12632214 [PubMed - indexed for MEDLINE]

16: Vanlieferinghen PH, Borderon C, **Francannet CH**, Gembara P, Dechelotte P. Johanson-Blizzard syndrome. a new case with autopsy findings. *Genet Couns*. 2001;12(3):245-50. Review. PMID: 11693787 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Amiel J, Bougeard G, **Francannet C**, Raclin V, Munnich A, Lyonnet S, Frebourg T. TP63 gene mutation in ADULT syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001 Aug;9(8):642-5. PMID: 11528512 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Satge D, Gembara P, Sasco AJ, **Francannet C**, Desjardins L, Vekemans M, Demeocq F. An infant with Down syndrome and retinoblastoma. A possible non-fortuitous association. *Ophthalmic Genet*. 2001 Jun;22(2):117-23. Review. PMID: 11449321 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*19: **Francannet C**, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Legeai-Mallet L. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet*. 2001 Jul;38(7):430-4. PMID: 11432960 [PubMed - indexed for MEDLINE]

20: Chabrol B, Figarella-Branger D, Coquet M, Mancini J, Fontan D, Pedespan JM, **Francannet C**, Pouget J, Beaufrere AM, Pellissier JF. X-linked myopathy with excessive autophagy: a clinicopathological study of five new families. *Neuromuscul Disord*. 2001 May;11(4):376-88. PMID: 11369189 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Benit P, Bonnefont JP, Kara Mostefa A, **Francannet C**, Munnich A, Ray PF. Denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC)-based prenatal diagnosis for tuberous sclerosis. *Prenat Diagn*. 2001 Apr;21(4):279-83. PMID: 11288117 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## **O BOESPFLUG-TANGUY**

1: Larvaron P, **Boespflug-Tanguy O**, Renou JP, Bonny JM. In vivo analysis of the post-natal development of normal mouse brain by DTI.NMR *Biomed*. 2006 Nov 22; [Epub ahead of print] PMID: 17120295 [PubMed - as supplied by publisher]

2: Labauge P, Gelot A, Fogli A, **Boespflug-Tanguy O**, Rodriguez D. Autosomal dominant leukodystrophy and childhood ataxia with central nervous system hypomyelination syndrome. *Ann Neurol*. 2006 Oct;60(4):485; author reply 485-6. No abstract available. PMID: 16847948 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Fogli A, Malinverni C, Thadikaran L, Combes P, Perret F, Crettaz D, Tissot JD, **Boespflug-Tanguy O**, Stocklin R, Bulet P. Peptidomics and proteomics studies of transformed lymphocytes from patients mutated for the eukaryotic initiation factor 2B. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006 Aug 7;840(1):20-8. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16824809 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Burlina AP, Ferrari V, Burlina AB, Ermani M, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E; Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. N-acetylaspartylglutamate (NAAG) in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Adv Exp Med Biol*. 2006;576:353-9; discussion 361-3. No abstract available. PMID: 16802726 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*5: Eymard-Pierre E, Yamanaka K, Haeussler M, Kress W, Gauthier-Barichard F, Combes P, Cleveland DW, **Boespflug-Tanguy O**. Novel missense mutation in ALS2 gene results in infantile ascending hereditary spastic paralysis. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):976-80. PMID: 16718699 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Larvaron P, Bielicki G, **Boespflug-Tanguy O**, Renou JP. Proton MRS of early post-natal mouse brain modifications in vivo. *NMR Biomed*. 2006 Apr;19(2):180-7. PMID: 16470692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Montagna G, Teijido O, Eymard-Pierre E, Muraki K, Cohen B, Loizzo A, Grosso P, Tedeschi G, Palacin M, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E, Santorelli FM, Estevez R. Vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: functional studies of novel variants in MLC1. *Hum Mutat*. 2006 Mar;27(3):292. PMID: 16470554 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*8: Vaurs-Barriere C, Bonnet-Dupeyron MN, Combes P, Gauthier-Barichard F, Reveles XT, Schiffmann R, Bertini E, Rodriguez D, Vago P, Armour JA, Saugier-veber P, Frebourg T, Leach RJ, **Boespflug-Tanguy O**. Golli-MBP copy number analysis by FISH, QMPSF and MAPH in 195 patients with hypomyelinating leukodystrophies. *Ann Hum Genet*. 2006 Jan;70(Pt 1):66-77. PMID: 16441258 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Combes P, Bonnet-Dupeyron MN, Gauthier-Barichard F, Schiffmann R, Bertini E, Rodriguez D, Armour JA, **Boespflug-Tanguy O**, Vaurs-Barriere C. PLP1 and GPM6B intragenic copy number analysis by MAPH in 262 patients with

hypomyelinating leukodystrophies: Identification of one partial triplication and two partial deletions of PLP1. *Neurogenetics*. 2006 Mar;7(1):31-7. Epub 2006 Jan 17. PMID: 16416265 [PubMed - in process]

10: Li R, Johnson AB, Salomons GS, van der Knaap MS, Rodriguez D, **Boespflug-Tanguy O**, Gorospe JR, Goldman JE, Messing A, Brenner M. Propensity for paternal inheritance of de novo mutations in Alexander disease. *Hum Genet*. 2006 Mar;119(1-2):137-44. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16365765 [PubMed - in process]

\*11: Fogli A, **Boespflug-Tanguy O**. The large spectrum of eIF2B-related diseases. *Biochem Soc Trans*. 2006 Feb;34(Pt 1):22-9. Review. PMID: 16246171 [PubMed - indexed for MEDLINE]

12: Matsuzaki S, Canis M, Vaurs-Barriere C, **Boespflug-Tanguy O**, Dastugue B, Mage G. DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with deep endometriosis using laser capture microdissection. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84 Suppl 2:1180-90. PMID: 16210010 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Goumy C, Mihaescu M, Tchirkov A, Giollant M, Bonnet-Dupeyron MN, Jaffray JY, Geneix A, Perissel B, **Francannet C**, **Boespflug-Tanguy O**, Vago P. An unusual familial chromosome 9 "variant" with variable phenotype: characterization by CGH analysis. *Morphologie*. 2005 Jun;89(285):71-5. PMID: 16110742 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Labauge P, Fogli A, Castelnovo G, Le Bayon A, Horzinski L, Nicoli F, Cozzone P, Pages M, Briere C, Marty-Double C, Delhaume O, Gelot A **Boespflug-Tanguy O**, Rodriguez D. Dominant form of vanishing white matter-like leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):634-9. PMID: 16047349 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Tachdjian G, Aboura A, Benkhalifa M, Creveaux I, Foix-Helias L, Gadisseux JF, **Boespflug-Tanguy O**, Mohammed M, Labrune P. De novo interstitial direct duplication of Xq21.1q25 associated with skewed X-inactivation pattern. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 15;131(3):273-80. PMID: 15526291 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*16: Fogli A, Gauthier-Barichard F, Schiffmann R, Vanderhoof VH, Bakalov VK, Nelson LM, **Boespflug-Tanguy O**. Screening for known mutations in EIF2B genes in a large panel of patients with premature ovarian failure. *BMC Womens Health*. 2004 Oct 26;4(1):8. PMID: 15507143 [PubMed - as supplied by publisher]

17: Matsuzaki S, Canis M, Vaurs-Barriere C, Pouly JL, **Boespflug-Tanguy O**, Penault-Llorca F, Dechelotte P, Dastugue B, Okamura K, Mage G. DNA microarray analysis of gene expression profiles in deep endometriosis using laser capture microdissection. *Mol Hum Reprod*. 2004 Oct;10(10):719-28. Epub 2004 Aug 6. PMID: 15299092 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Kammoun F, de Roux N, **Boespflug-Tanguy O**, Vallee L, Seng R, Tardieu M, Landrieu P. Screening of MECP2 coding sequence in patients with phenotypes of decreasing likelihood for Rett syndrome: a cohort of 171 cases. *J Med Genet*. 2004 Jun;41(6):e85. No abstract available. PMID: 15173251 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*19: Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, Kaneski CR, Pineda M, Troncoso M, Uziel G, Surtees R, Pugin D, Chaunu MP, Rodriguez D, **Boespflug-Tanguy O**. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1509-17. PMID: 15136673 [PubMed - indexed for MEDLINE]



20: Maystadt I, Zarhrate M, Landrieu P, **Boespflug-Tanguy O**, Sukno S, Collignon P, Melki J, Verellen-Dumoulin C, Munnich A, Viollet L. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. Hum Mutat. 2004 May;23(5):525-6. PMID: 15108294 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*21: Fogli A, Schiffmann R, Hugendubler L, Combes P, Bertini E, Rodriguez D, Kimball SR, **Boespflug-Tanguy O**. Decreased guanine nucleotide exchange factor activity in eIF2B-mutated patients. Eur J Hum Genet. 2004 Jul;12(7):561-6. PMID: 15054402 [PubMed - indexed for MEDLINE]

22: Mignot C, **Boespflug-Tanguy O**, Gelot A, Dautigny A, Pham-Dinh D, Rodriguez D. Alexander disease: putative mechanisms of an astrocytic encephalopathy. Cell Mol Life Sci. 2004 Feb;61(3):369-85. Review. PMID: 14770299 [PubMed - indexed for MEDLINE]

23: Vaurs-Barriere C, Wong K, Weibel TD, Abu-Asab M, Weiss MD, Kaneski CR, Mixon TH, Bonavita S, Creveaux I, Heiss JD, Tsokos M, Goldin E, Quarles RH, **Boespflug-Tanguy O**, Schiffmann R. Insertion of mutant proteolipid protein results in missorting of myelin proteins. Ann Neurol. 2003 Dec;54(6):769-80. Erratum in: Ann Neurol. 2004 Jan;55(1):149-50. PMID: 14681886 [PubMed - indexed for MEDLINE]

24: Yamanaka K, Vande Velde C, Eymard-Pierre E, Bertini E, **Boespflug-Tanguy O**, Cleveland DW. Unstable mutants in the peripheral endosomal membrane component ALS2 cause early-onset motor neuron disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23;100(26):16041-6. Epub 2003 Dec 10. PMID: 14668431 [PubMed - indexed for MEDLINE]

25: Patrono C, Di Giacinto G, Eymard-Pierre E, Santorelli FM, Rodriguez D, DeStefano N, Federico A, Gatti R, Benigno V, Megarbane A, Tabarki B, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E. Genetic heterogeneity of megalencephalic leukoencephalopathy and subcortical cysts. Neurology. 2003 Aug 26;61(4):534-7. PMID: 12939431 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*26: Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, **Boespflug-Tanguy O**. [eIF2B and Cree Indian leukodystrophies] Med Sci (Paris). 2003 Mar;19(3):283-4. French. No abstract available. PMID: 12836410 [PubMed - indexed for MEDLINE]

27: Gunn SR, Mohammed M, Reveles XT, Viskochil DH, Palumbos JC, Johnson-Paist TL, Hale DE, Lancaster JL, Hardies LJ, **Boespflug-Tanguy O**, Cody JD, Leach RJ. Molecular characterization of a patient with central nervous system dysmyelination and cryptic unbalanced translocation between chromosomes 4q and 18q. Am J Med Genet A. 2003 Jul 1;120(1):127-35. PMID: 12794705 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*28: Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, Zeeman S, Kaneski CR, Schiffmann R, **Boespflug-Tanguy O**. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. Am J Hum Genet. 2003 Jun;72(6):1544-50. Epub 2003 Apr 21. PMID: 12707859 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29: Solassol J, Rahil H, Sapin V, Lemery D, Dastugue B, **Boespflug-Tanguy O**, Creveaux I. Detection of trisomy 21 by quantitative fluorescent-polymerase chain reaction in uncultured amniocytes. Prenat Diagn. 2003 Apr;23(4):287-91. PMID: 12673631 [PubMed - indexed for MEDLINE]

30: Shy ME, Hobson G, Jain M, **Boespflug-Tanguy O**, Garbern J, Sperle K, Li W, Gow A, Rodriguez D, Bertini E, Mancias P, Krajewski K, Lewis R, Kamholz J. Schwann cell expression of PLP1 but not DM20 is necessary to prevent neuropathy. Ann Neurol. 2003 Mar;53(3):354-65. PMID: 12601703 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31: Lesca G, Eymard-Pierre E, Santorelli FM, Cusmai R, Di Capua M, Valente EM, Attia-Sobol J, **Plauchu H**, Leuzzi V, Ponzzone A, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E. Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP): clinical features in 11 families. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):674-82. PMID: 12601111 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32: Battini R, Bianchi MC, **Boespflug-Tanguy O**, Tosetti M, Bonanni P, Canapicchi R, Cioni G. Unusual clinical and magnetic resonance imaging findings in a family with proteolipid protein gene mutation. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):268-72. PMID: 12580714 [PubMed - indexed for MEDLINE]

33: Fogli A, Dionisi-Vici C, Deodato F, Bartuli A, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E. A severe variant of childhood ataxia with central hypomyelination/vanishing white matter leukoencephalopathy related to EIF2B5 mutation. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1966-8. PMID: 12499492 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34: Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard JP, Goldin E, Black DN, **Boespflug-Tanguy O**, Schiffmann R. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the EIF2B5 locus. *Ann Neurol*. 2002 Oct;52(4):506-10. PMID: 12325082 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*35: Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, di Capua M, Bertini E, **Boespflug-Tanguy O**. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am J Hum Genet*. 2002 Sep;71(3):518-27. Epub 2002 Jul 26. PMID: 12145748 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*36: Schiffmann R, **Boespflug-Tanguy O**. An update on the leukodystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2001 Dec;14(6):789-94. Review. PMID: 11723390 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*\*37: Rodriguez D, Gauthier F, Bertini E, Bugiani M, Brenner M, N'guyen S, Goizet C, Gelot A, Surtees R, Pedespan JM, Hernandorena X, Troncoso M, Uziel G, Messing A, Ponsot G, Pham-Dinh D, Dautigny A, **Boespflug-Tanguy O**. Infantile Alexander disease: spectrum of GFAP mutations and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):1134-40. Epub 2001 Sep 20. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2001 Dec;69(6):1413. PMID: 11567214 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*38: Pingault V, Bondurand N, Le Caignec C, Tardieu S, Lemort N, Dubourg O, Le Guern E, Goossens M, **Boespflug-Tanguy O**; Clinical E.N.B.D.D. Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. The SOX10 transcription factor: evaluation as a candidate gene for central and peripheral hereditary myelin disorders. *J Neurol*. 2001 Jun;248(6):496-9. PMID: 11499640 [PubMed - indexed for MEDLINE]

39: Francalanci P, Eymard-Pierre E, Dionisi-Vici C, Boldrini R, Piemonte F, Virgili R, Fariello G, Bosman C, Santorelli FM, **Boespflug-Tanguy O**, Bertini E. Fatal infantile leukodystrophy: a severe variant of CACH/VWM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology*. 2001 Jul 24;57(2):265-70. PMID: 11468311 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40: Bonavita S, Schiffmann R, Moore DF, Frei K, Choi B, Patronas MD N, Virta A, **Boespflug-Tanguy O**, Tedeschi G. Evidence for neuroaxonal injury in patients with proteolipid protein gene mutations. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):785-8. PMID: 11274318 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*41: Brenner M, Johnson AB, **Boespflug-Tanguy O**, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet*. 2001 Jan;27(1):117-20. PMID: 11138011 [PubMed - indexed for MEDLINE]

\*42: Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Mimault C, Isabelle V, Courtois V, Giraud G, Dastugue B, **Boespflug-Tanguy O**. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. Eur J Hum Genet. 2000 Nov;8(11):837-45. PMID: 11093273 [PubMed - indexed for MEDLINE]

## 2 - Participation du médecin coordonnateur ou ses collaborateurs du centre à des congrès nationaux ou internationaux les 4 dernières années

- Participation annuelle à l'*American Society of Human Genetics* ou à l'*European Society of Human Genetics* de la plupart des membres

- Participation aux *Assises de Génétique* (2002, 2004, 2006) : le coordonnateur et la plupart des membres

**PE** (participation aux congrès internationaux en tant que conférencier invité, 2004-2006)

- **P Ederly**. Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis. Paris Institut de France. 6-8 décembre 2006.

- **P Ederly**, A Labalme, P-S Jouk, A Toutain, E Steichen, F Dijoud, L Guibaud. Taybi-Linder syndrome. Presented by PE. Seventeenth European Meeting on Dysmorphology. 14-15 septembre 2006. Le Bischenberg.

- Jaillet J, Robert-Gnansia E, Boggio D, Till M, **Ederly P**. Biliary lithiasis in early pregnancy, facial and limb development, and a possible role for vitamin K deficiency. Presented by ER at the 17th International Conference of Teratology Information Services, Vancouver, June 2004. Abstract in Birth Defects Research, Part A, 2004, 70 : 357.

### **OBT/CF**

- Assises de Génétique Humaine, Marseille Janvier 2002, Angers Janvier 2004, Montpellier Janvier 2006 (**OBT, CF**)

- Société française de Médecine périnatale Besançon Octobre 2002, Nantes Octobre 2003, Dijon Octobre 2004, Tours Octobre 2005, Biarritz Octobre 2006 (**CF, DL**)

- ICBDMs, Atlanta Septembre 2002, Clermont-Ferrand Septembre 2003(**CF**)

### **RT/BF/FP**

- IASSID (International Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities), Montpellier 2004

- AIRHM (Association Internationale de Recherche scientifique en faveur des personnes Handicapées Mentales) Québec, 2004

- Rencontres nationales et Rencontres Européennes sur la Trisomie 21 (Trisomie 21 France), Bordeaux 2002, Orléans 2003, Paris 2006 (**membre du comité d'organisation**)

- Colloque Trisomie 21 (de la fonction des gènes à la physiopathologie), Paris en, 2003, 2004 2005 et 2006 (**comité d'organisation**)

Le détail des communications orales se trouve dans les différents CV.

**3 - Programmes de recherche en cours financés par un organisme public (joindre les documents)**

[Idem page des programmes de recherche p 35](#)

**4 - Actions engagées ou envisagées pour participer ou animer la surveillance épidémiologique de la pathologie**

- Renforcement de la collaboration avec les registres de malformations CEMC-Auvergne et REMERA : (voir *annexe 2*)

La région Centre-Est (Régions Rhône Alpes et Auvergne) bénéficie depuis plus de 25 ans d'une reconnaissance nationale et internationale dans le domaine de l'épidémiologie des malformations congénitales. C'est en 1976 en effet qu'un registre des malformations congénitales a été créé dans la région Rhône Alpes. Il s'agissait alors du premier registre français des malformations. Sa couverture a été étendue à la région Auvergne en 1983, puis à la région Bourgogne en 1988 et au département du Jura. Le registre est alors devenu registre Centre-Est assurant la surveillance de plus de 100 000 naissances et devenant alors le plus important des registres français de malformations congénitales. En 1997, le registre de la région Auvergne est devenu «CEMC-Auvergne», registre indépendant sur le plan financier mais qui a gardé des liens forts avec le registre Centre-Est sur le plan du fonctionnement et en particulier des modalités de recensement et d'analyse des données. Le registre Centre-Est a poursuivi son activité jusqu'en décembre 2006. La surveillance des départements du Rhône, de l'Isère de la Savoie et de la Haute-Savoie sera poursuivie dans le cadre du nouveau registre REMERA dont les statuts viennent d'être déposés. Les registres CEMC-Auvergne et REMERA bénéficient du soutien financier du Comité National des Registres qui l'a renouvelé jusqu'en décembre 2008. Ils constituent en effet un outil indispensable pour l'étude des malformations congénitales et l'analyse de leurs facteurs de risque, participant ainsi pleinement aux actions mises en place dans le domaine de la Santé Publique. Au niveau national, ils ont des liens étroits avec les 2 autres registres français de malformations (registre de Paris, registre du Haut et du bas-Rhin). Au niveau international, il sont membres de l'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) qui regroupe 35 registres répartis sur les 5 continents et du réseau Eurocat qui regroupe les registres européens d'étude des malformations.

Ces deux registres se sont engagés à participer à l'activité Centre de Référence sur les Anomalies du Développement Embryonnaire de l'inter région Centre-Est en mettant à disposition du Centre les données dont ils disposent afin de rendre plus lisible par les médecins et les patients l'épidémiologie des malformations, les facteurs de risque (familiaux ou environnementaux), l'impact des mesures prises au niveau médical et des pouvoirs publics sur le diagnostic, la prise en charge et la prévention de certaines d'entre elles.

Des études épidémiologiques spécifiques de certaines malformations rares seront mises en place dans le Centre en collaboration avec les registres. Ces études pourront être étendues aux autres Centres de la FeCLAD. Elles pourront également être initiées à la demande de ces Centres, instaurant ainsi une collaboration nationale dans le domaine de l'épidémiologie des

malformations rares. La coordination de certaines études au sein du Centre sera une des missions du PH recruté par le CR ADSM-A, sous la direction du coordinateur de ce Centre partenaire, médecin généticien mais aussi responsable du registre CEMC depuis 1983 et possédant dans le domaine de l'épidémiologie des malformations une expertise reconnue au niveau national et international (coordinateur « cardiac committee » au sein de l'ICBDSR (1990-1997)). Le coordinateur paramédical du CR ADSM-A participera au recueil des données sur les différents sites du centre.

**5 - Appartenance du coordonnateur à une ou des sociétés savantes (*préciser sa fonction et l'objet de la société*)**

**P. EDERY (CR-ADSM-RA) :**

- **Institut Européen des Génomutations** (président du conseil scientifique jusqu'en 2006)  
L'IEG n'existe plus sous cette forme depuis décembre 2006. Les activités du registre des malformations congénitales Rhône-Alpes seront poursuivies dans le cadre du REMERA.

- **Société Française de Génétique Humaine**

- **Société Européenne de Génétique Humaine**

- **Société Américaine de Génétique Humaine**

- **Collège National des Enseignants et des Praticiens de Génétique Médicale**

**C FRANCANNET (CR-ADSM-A)**

- Société française de médecine périnatale (membre du Conseil d'Administration)

- Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale (CF, OBT)

- Société française de Génétique Humaine

**6 - Participation ou animation à des projets d'amélioration des thérapeutiques et dispositifs orphelins**

<b>■ Projets hors cadre des essais thérapeutiques</b>	
<b>■ Essais thérapeutiques</b>	
préciser les types d'essais en cours ou en projet : <b>PHRC National 2006 : Minoxidil dans le syndrome de Williams et Beuren</b>	
type de participation :	
<input checked="" type="checkbox"/> participe	<input type="checkbox"/> anime
<b>■ Contribue à la diffusion (indications et prescriptions) et au suivi des thérapeutiques auprès des professionnels de santé</b>	
Exemple d'informations sur les thérapeutiques ans les syndromes malformatifs rares (formations continues, lettres de consultations) :	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Béta-bloquants dans le syndrome de Marfan et les syndromes marfanoïdes avec risque de dilatation de l'aorte</li><li>- Mélatonine et bêta-bloquants dans le syndrome de Smith-Magenis</li><li>- Informations sur le risque tératogène du Valproate de Sodium</li><li>- Simvastatine et cholestérol dans le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (en cours d'évaluation)</li><li>- Minoxidil dans le syndrome de Williams et Beuren (en cours d'évaluation)</li></ul>	

**7 – Contribution à la mise en place de bonnes pratiques professionnelles (préciser lesquelles)**

<p><b>PE : Participation à des ouvrages et documents pédagogiques:</b></p> <p><b>Edery P.</b> Genetics of hypospadias. J Ped Urol 2006. Sous presse.</p> <p><b>Edery P.</b> Empreinte génomique parentale. Ed. Masson. Génétique Humaine 2003</p> <p><b>Edery P.</b> Empreinte parentale et disomie uniparentale. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Polycopié National de Génétique 2000 (<a href="http://www-timc.imag.fr/Olivier.Cohen/college/sommaire.html">http://www-timc.imag.fr/Olivier.Cohen/college/sommaire.html</a>)</p> <p><b>Edery P, Landrieu P, Tardieu M.</b> Retards mentaux d'origine génétique. Ed Doin. Progrès en Pédiatrie 6 - Neuropédiatrie 1999 : p 43-56.</p> <p><b>Edery P.</b> Nouveaux concepts en génétique. Réalités Pédiatriques 1998 ; 36 : 4-12.</p> <p><b>Edery P, Lyonnet S, Munnich A.</b> Hérités non traditionnelles (hérité mitochondriale, disomies uniparentales, mosaïcismes germinal et somatique, hérité multigénique). Ed Doin. Progrès en Pédiatrie 1 - Génétique 1997 : p 21-31</p>
--

**Edery P** et Bonnefont JP. Le syndrome de Prader-Willi. *Pédiatrie Pratique* 1997 ; 84 :11-14

Lyonnet S, Attié T, **Edery P**, Amiel J, Pelet A, Nihoul-Fékété C, Munnich A. Genetics of Hirschsprung's disease. In *Neurogastroenterology* 1996 : Ed E Corazziari. Berlin. New York.

**- Rédaction article Orphanet** (Treacher Collins-Franceschetti)

**8 - Appartenance du coordonnateur à des associations concernées par la pathologie**  
(préciser l'objet de l'association et la fonction exercée par le coordinateur)

page des associations (p 35 et CV)

## **(V) Définitions des objectifs que se fixe le centre candidat**

### **1 – Objectifs et calendrier sur 5 ans que se fixe le centre : (se référer au mode d'emploi)**

Les difficultés de fonctionnement actuelles des 5 structures de Génétique du CLADE-ICE proviennent d'un manque de moyens humains majeur, responsable d'une saturation importante des consultations, avec des délais à 4-6 mois, sauf pour les consultations d'urgence (diagnostic prénatal). Les problèmes d'équipements en revues spécialisées et en informatique insuffisants (informatisation des consultations, banques de données de dysmorphologie) sont également importants sur certains sites. L'absence de psychologue quasiment dans tous les sites est aussi à souligner.

Les objectifs sont donc en rapport avec ces déficits. Si nous obtenons les moyens demandés, nous serons en mesure de répondre au cahier des charges d'un centre inter-régional labellisé pour les anomalies du développement embryonnaire et les syndromes malformatifs. Les principaux sont :

#### **1 Développement de l'approche épidémiologique**

Les registres pilotes des malformations congénitales des régions Rhône-Alpes et Auvergne constituent un outil unique de connaissance de l'incidence des malformations congénitales et du rôle de l'environnement dans leur survenue. Deux des médecins du CR (P-S JOUK et C FRANCANNET) ont une fonction importante dans l'établissement de ces registres. Ils serviront de support au développement de projets de recherche sur l'épidémiologie des pathologies couvertes par notre CR.

#### **2 Augmentation des capacités diagnostiques et réduction des errances diagnostiques dans la région Centre-Est**

Multiplication des capacités de recrutement et de suivi pour toutes les familles concernées. Amélioration du conseil génétique

#### **3 Optimisation de la prise en charge des patients et familles**

Amélioration des interactions avec les autres spécialistes, mais aussi avec les structures médico-éducatives, les professionnels paramédicaux et les médecins généralistes.

Amélioration de la prise en charge psychologique des patients et de leur famille.

#### **4 Augmentation de la file active**

Avec les moyens demandés, il sera possible de répondre à l'ensemble des demandes de consultations en Centre-Est dans un délai de 5 ans, tout en améliorant la qualité de l'accueil aux patients. La file active de patients devrait être multipliée par 2 pour les pathologie prises en charge dans le centre.

#### **5 Evaluation des pratiques**

Les mesures envisagées devraient contribuer à une plus grande satisfaction des familles et des professionnels qui les entourent. Un travail d'expertise diagnostique commune entre les 5 sites devrait aussi améliorer notre performance diagnostique.

#### **6 Augmenter les actions de formation auprès des professionnels mais aussi les associations de patients**

La coordination multi-sites augmentera la capacité de faire des formations plus nombreuses et variées sur l'ensemble de la région, en élargissant aux professionnels paramédicaux et aux



associations les formations déjà proposées aux pédiatres, médecins généralistes et spécialistes.

### **7 Poursuite des travaux de recherche collaboratifs, cliniques et moléculaires**

De nombreux projets de recherche et essais thérapeutiques sont déjà en cours dans notre CR. Ils seront poursuivis et développés en collaboration avec d'autres équipes nationales et internationales.

### **8 Identification d'interlocuteurs pour les pathologies malformatives rares vis à vis des instances administratives**

## **2 – Description de la démarche et des outils envisagés : (se référer au mode d'emploi)**

- Créer et conforter des **consultations décentralisées** de génétique dans les hôpitaux périphériques aux 4 CHU pour permettre un accès à l'expertise génétique au plus grand nombre de patients.
- Organisation de consultations avancées dans les établissements prenant en charge des enfants ou adultes qu'il est difficile de déplacer (IME, IMPro, CAT, MAS...).
- Mise en place de séances régulières de **visioconférence** avec les 5 sites du CR (extension au site 5).
- Mise au point de **référentiels**. Développement et validation de protocoles standardisés d'exploration des patients atteints d'une malformation congénitale afin d'homogénéiser les pratiques entre les différents sites. Etablissement de procédures de diagnostic et de prise en charge médicale des patients atteints des pathologies couvertes par notre CR
- Mise en place de **formations** pour les professionnels, en intégrant les associations de patients.
- **Rencontres 2 fois par an** des membres du centre de référence pour évaluation des objectifs : nombres de consultations, actes diagnostiques, projets de recherche, budget, formations.... Les médecins des différents sites du CR, les chercheurs associés aux différents projets, les soignants impliqués et des représentants d'associations de patients seront associés à cette évaluation.
- Mise en place d'un **questionnaire** de satisfaction, et sur la qualité de vie des patients et de leur famille.
- Mise en place d'un **observatoire** de surveillance des anomalies congénitales prises en charge dans le CR, prenant appui sur les registres déjà existants.
- **Publications** collaboratives

**(VI) Texte libre: éléments particulièrement importants que le coordinateur souhaiterait souligner ou ajouter**

**Points forts du CR ADSM-ICE**

Les consultations de génétique jouent un rôle central dans l'expertise et la prise en charge des anomalies du développement embryonnaire et des syndromes malformatifs d'origine génétique ou environnementale.

- 1) Les généticiens cliniciens sont les spécialistes qui ont vocation à s'intéresser aux pathologies malformatives qui touchent plusieurs organes et nécessitent donc **à la fois une prise en charge globale et une coordination de la prise en charge des malformations de chaque organe** par les spécialistes concernés.
- 2) Le CR est la **structure de référence et de recours** pour les patients atteints d'une pathologie polymalformative. Il regroupe la totalité des généticiens dysmorphologistes des 4 CHU de Centre-Est.
- 3) La labellisation du CR permettra la **couverture de pathologies malformatives rares non prises en compte jusqu'à présent**, nécessitant des **techniques chirurgicales spécifiques** (chirurgie cardiovasculaire des sténoses artérielles du SWB ou chirurgie orthopédique des arthrogyposes).
- 4) La labellisation du CR **renforcera la prise en charge de toutes les pathologies malformatives rares d'origine génétique dans les régions concernées**. En effet, les unités de génétique ont une activité transversale, et sont d'ailleurs souvent associées à d'autres projets de centres de référence. L'augmentation de l'effectif médical, l'apparition de conseillers génétiques et de psychologues apportera un bénéfice pour l'ensemble des projets concernant les pathologies malformatives rares d'origine génétique ou environnementale.
- 5) Ce projet **officialise une collaboration déjà ancienne et effective**, d'une part entre les 5 centres de génétique de Centre-Est, parallèlement à un réseau bien structuré au niveau des laboratoires de génétique qui ont chacun leurs activités spécifiques et complémentaires, et d'autre part **avec les 7 autres CR ADSM, dans le cadre de la fédération des ADSM (FeCLAD)**.

Cet appel à projet sur les maladies rares est à la fois un moyen indispensable de **reconnaissance nationale** pour notre centre, et une **opportunité importante d'obtenir un financement** : pas de support par les laboratoires pharmaceutiques, activité extérieure aux autres plans qui ont fait l'objet de financements comme la cancérologie, difficultés de reconnaissance à l'échelle de chaque CHU car c'est une activité transversale.

Tous ces aspects justifient la labellisation d'un CR pour ces maladies rares dans l'interrégion Centre-Est, qui comporte une demande importante de moyens humains.

<b>Date :</b>
<b>Nom et Signature du coordonnateur du centre candidat</b>
<b>Nom et signature du chef de service</b>
<b>Nom et signature du chef d'établissement</b>

## **Remarques pratiques :**

### **Annexes à joindre à la demande:**

- 1) Le rapport d'activité des **3 dernières années** du centre s'il existait déjà et du service de rattachement du centre
- 2) Le **CV du coordinateur et des personnels médicaux** appartenant au centre
- 3) Les **copies des 1ères pages de publications avec les résumés ou pages Pub Med** et copies des projets de recherche en cours
- 4) **Les avis de la commission médicale d'établissement et du conseil d'administration** de l'établissement siège d'implantation du centre
- 5) **L'extrait du projet d'établissement** faisant état du projet de mise en place du centre
- 6) Les budget 2005 et 2006 du centre s'il existait déjà ou du service hospitalier de rattachement du centre
- 7) **Le budget prévisionnel** sur 2 ans, si possible sur 5 ans à partir de 2007 pour le centre
- 8) **Les documents divers** organisant la filière de soins ou les réseaux (dossier, charte, documents d'information).

**Le dossier est adressé avant le 8 janvier 2007 en 4 exemplaires avec ses annexes à l'ARH du ressort du centre ; un exemplaire électronique doit être également joint (CDROM) comprenant le seul dossier de demande de labellisation.**

- Les avis motivés de la DRASS et de l'ARH, l'ordre de priorisation régional et les dossiers papier et électroniques des centres candidats sont transmis **directement** par ces instances au ministère à l'adresse figurant dans la circulaire **avant le 2 février 2007**.
- **Le dossier complet fait l'objet d'un examen par le Comité national de labellisation, qui émet un avis sur la candidature.**
- **La labellisation est prononcée par arrêté du Ministre de la Santé et des Solidarités.**

Avis de la DRASS :	
<input type="checkbox"/> Favorable	<input type="checkbox"/> Défavorable
Motivations :	

Avis de l'ARH	
<input type="checkbox"/> Favorable	<input type="checkbox"/> Défavorable
Ordre de priorisation régionale :	
Motivations :	