



**APPEL A COLLABORATION:  
SEVERITE DU PHENOTYPE TREACHERS COLLINS A L'EXAMEN  
FŒTOPATHOLOGIQUE**

---



# TREACHERS COLLINS / FRANCESCHETTI ( OMIM N 154500)

---

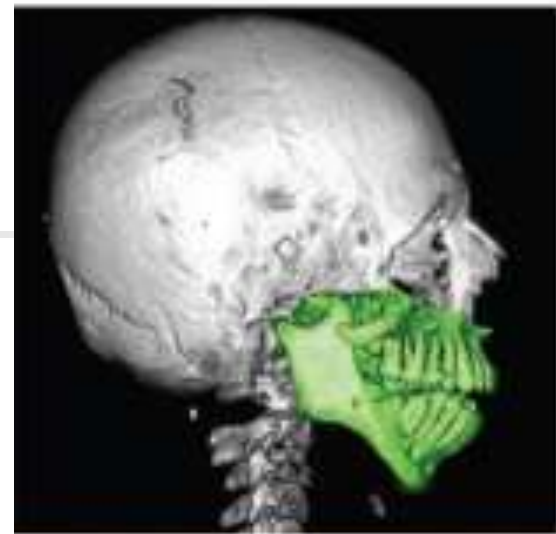
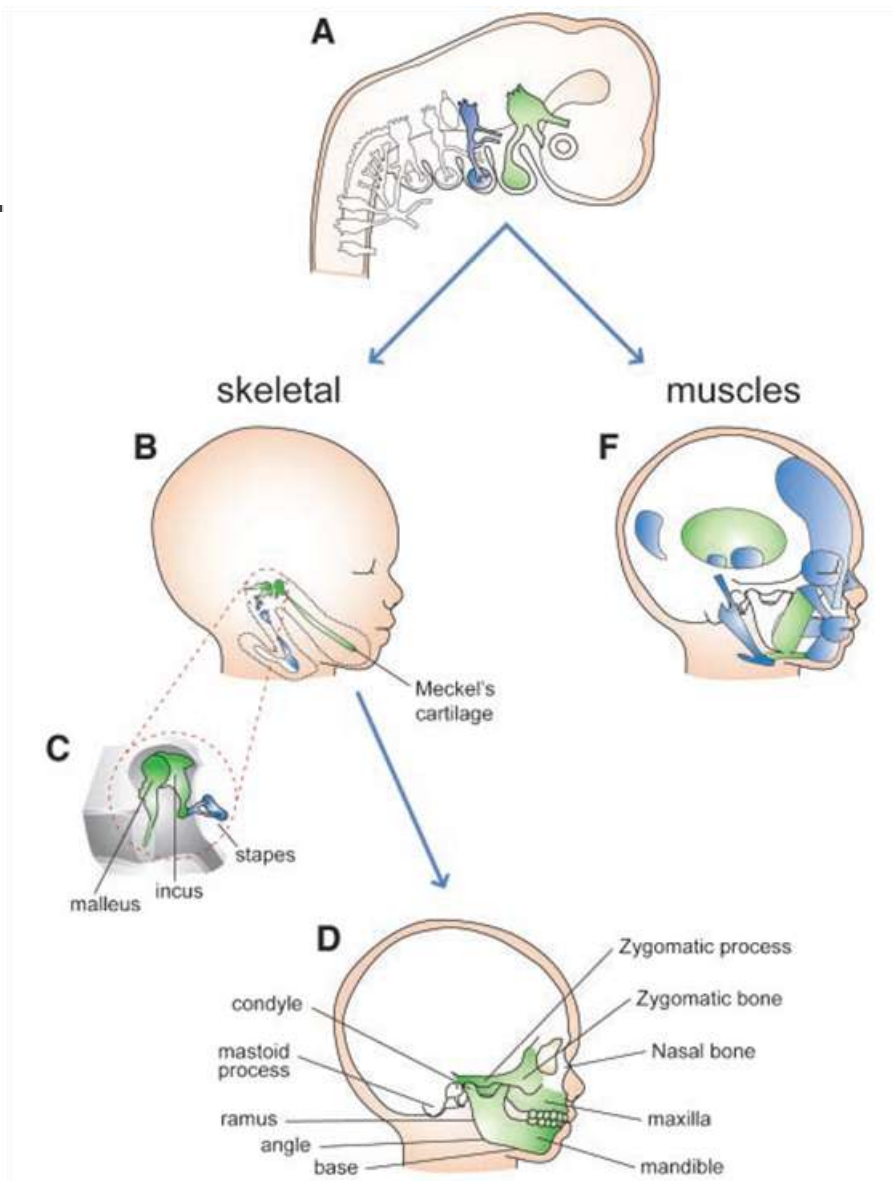
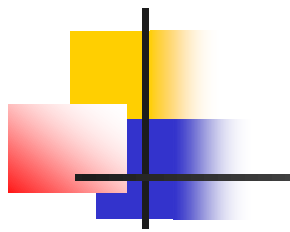
- ❑ Groupe des Dysostoses mandibulo-faciales
- ❑ Anomalie du développement crânio-facial : défaut de croissance des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> arcs branchiaux
- ❑ Génétique: 80% Mutations gène TCOF1 (TAD) codant pour TREACLE qui intervient dans la biosynthèse du ribosome
  - <2% mutations POLR1D (TAD/TAR) // Mutations POLR1C (TAR) . Gènes codant pour des ARN polymérases intervenant dans la biosynthèse du ribosome
- ❑ Physiopathologie: ribosomopathies entraînant une altération de la formation et la prolifération des cellules des crêtes neurales et une anomalie du développement des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> arc branchiaux



# TREACHERS COLLINS / FRANCESCHETTI ( OMIM N 154500)

---

- ❑ Hétérogénéité clinique et génétique.
- ❑ Importance du diagnostic génétique pour le conseil génétique ( diagnostic différentiel).
- ❑ Pronostic: pas de retard intellectuel, selon la sévérité du phénotype: difficultés respiratoires et alimentaires premières années de vie, retentissement esthétique, surdité de transmission fréquente. Prise en charge pluridisciplinaire , chirurgie réparatrice lourde et complexe



**TCS**



## Argumentaire-Objectifs et de l'étude

---

- Diagnostic et pronostic sont liés aux malformations crânio faciales
- Malformations crânio faciale accessibles en imagerie ante natale
- Pas de corrélation génotype phénotype/expressivité variable
- Décrire les aspects cliniques dans une cohorte de foetus après IMG ou nouveau né décès néonatal précoce
- Corrélation données imagerie ante natale et clinique post natales
- Identifier la base moléculaire: important pour le diagnostic différentiel (conseil génétique)

# Treacher-Collins/franceschetti

## ➤ Anomalie du développement crânio-facial

Colobome de la paupière inférieure

Fentes palpébrales en bas en dehors

Hypoplasie malaire

Absence de cils



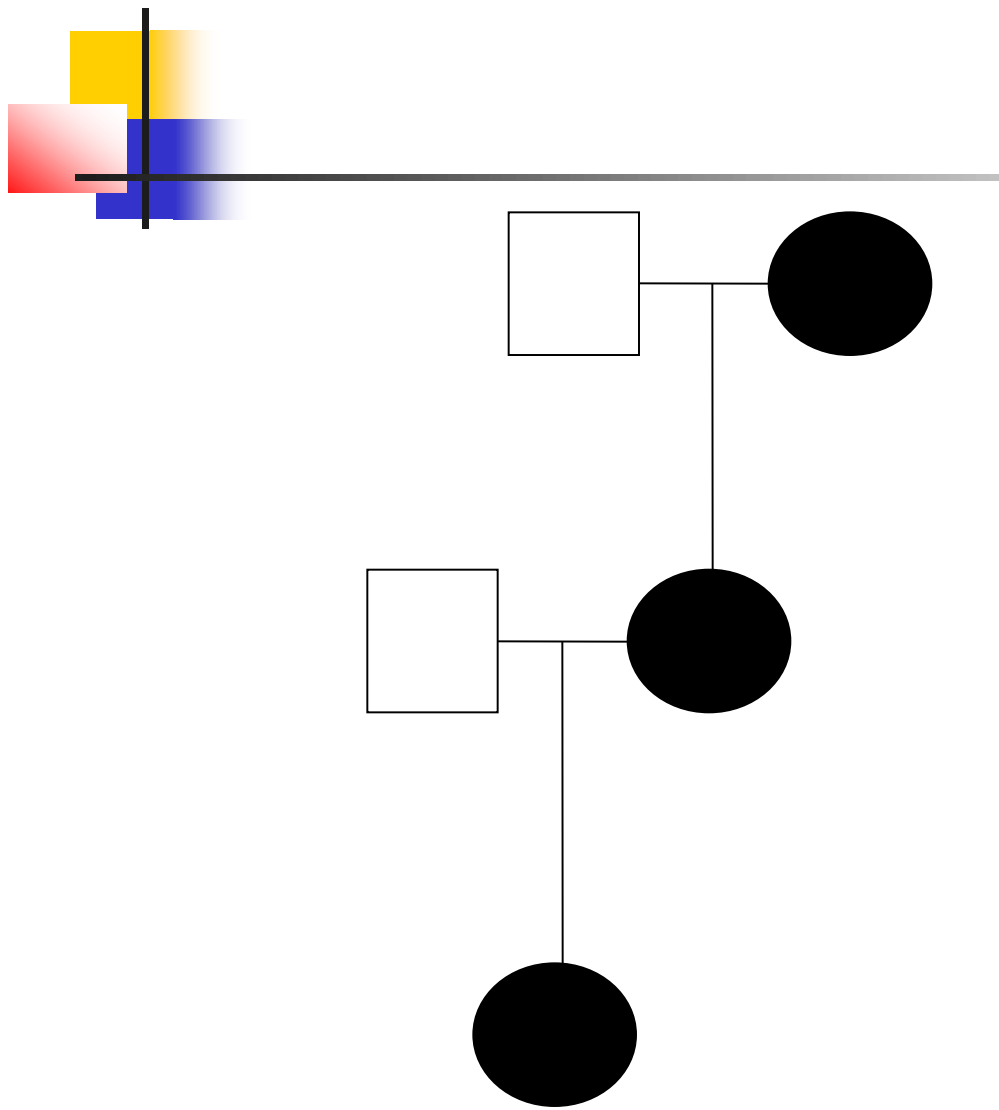
Microtie (variable)

Hypoplasie mandibulaire



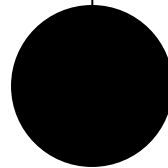
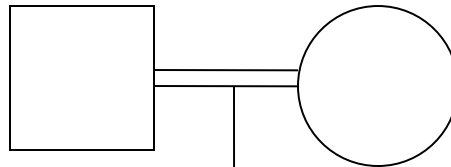
- Pas de déficit intellectuel
- 10 % de malformation cardiaques

# TCF: Variabilité d'expression inter et intrafamiliale



# TCF : hérédité POLR1D le piège

*POLR1D*: c.163C>G (pLeu55Val)



Symptomatique  
Homozygote



*Autosomal recessive POLR1D mutation with decrease of TCOF1 mRNA is responsible for Treacher Collins syndrome*

*Genet Med. 2014 Sep;16(9):720-4*





# Cas foetal N 1:

---

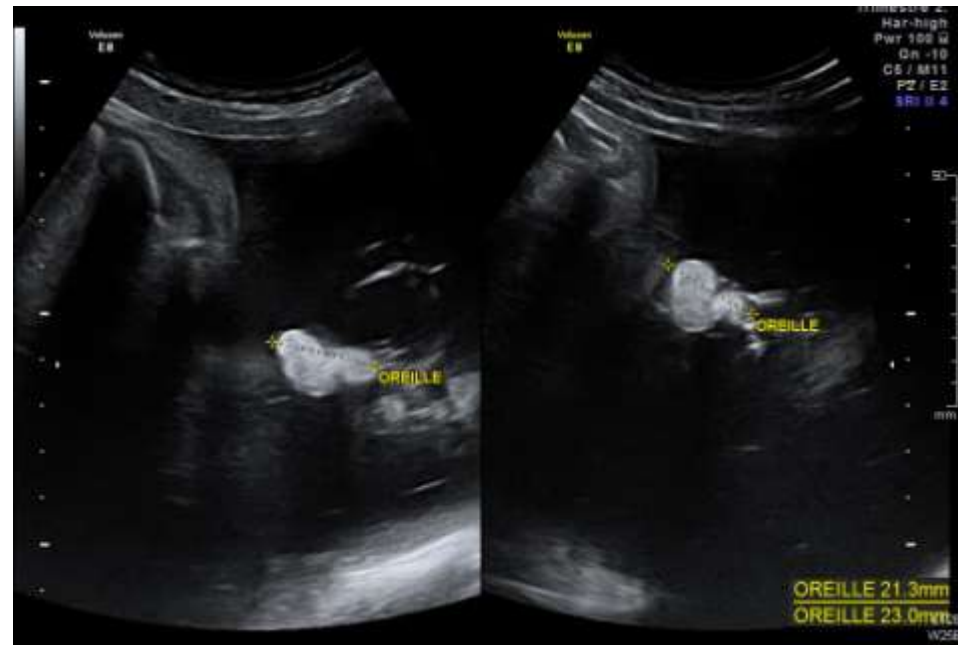
Mère GI

Surveillance « normale »

Avis référent à 37SA pour hydramnios

Echographie: microtie bilatérale, hypotrophie mandibulaire significative, hypoplasie étage moyen de la face, confirmation hydramnios ( Dr Faure JM)

# ANTE NATAL ECHO 2 D



Jean Michel FAURE



# ANTE NATAL Echo 3 D





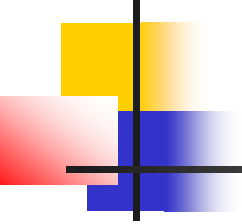
# Diagnostic EFP: ANOMALIES FACIALES

IMG 38SA



# Radios crâne F/P





---

Dissection: fusion pôles inférieurs des reins et discrète dilatation pyélique unilatérale sans retentissement rénal

Neuropathologie: Pas d'anomalie macroscopique /pas d'anomalie histologique (Dr Yuri Musizzano)

Etude génétique moléculaire: Mutation TCOF1 (Dr Corinne Collet)

Conseil génétique (Dr Christine Coubes): mère hétérozygote.

# Dysmorphie faciale foetale série SOFFOET



23SA



37SA



37SA



23SA



23SA



37SA





## ETUDE COLLABORATIVE EFP

---

- 6 foetus + 1 mort néonatale précoce ( 37 SA .Non adaptation VEU)
- 6 M/1F
- EFP: Termes: T2/T3  
23SA(2)29SA(1) 31SA(1)34SA(1)38SA(1)
- Signes appels échographie ante natale:  
Terme: 22-23 SA: 4/6 [Années:2005(1)2011(1)2014(2)]  
34SA:1( 2005). 37SA:1 (2012)  
Signes appel: Anomalies faciales:6/6 (oreilles/menton/malaires)  
+ hydramnios 3/6 ( 23SA, 34SA,37SA)





# Données de l'EFP

## DYSMORPHIE FACIALE

Fentes palpébrales obliques en bas en dehors	7/7
Hypoplasie malaire	7/7
Hypoplasie mandibulaire	7/7
Microtie bilatérale	7/7
Atrésie du CAE	7/7
Atrésie choanes	3/7
Fente palatine	2/7
Colobome paupière inférieure+absence cils	1/7

## MALFORMATIONS ASSOCIEES

Cardiopathie	1/7 CIV admission
Appareil urinaire	2/7 Urétérohydronéphrose unilatérale / « reins en fer à cheval »
Rachis	1/7 Agénésie 5 <sup>ème</sup> pièce sacrée



# Données de l'EFP

## **SIGNES ABSENTS**

- Microcéphalie (0/7)
- Anomalies des extrémités (0/7)
- Anomalies histologiques (0/7)
- Neuropathologie (0/4)

**ETUDE GENETIQUE : 3/7**

**MUTATIONS TCOF1 : 3/3**

**Cas hérité : 1**

**Autres cas : ?Non étudiés**

Diagnostic ante natal échographique:

6/7

Signes appel: dysmorphie faciale

## Comparaison série littérature

Signes cliniques	Cas fœtaux mutés TCOF1	Cas fœtaux sans étude génétique	<i>Anastasia E.Konstantinidou Birth Defect research ( Part A)97:774 -780 (2013)  16 cas fœtaux et perinataux</i>
<b>Polyhydramnios</b>	2/3	1/3	8/15
<b>Fentes palpébrales en bas en dehors</b>	100% (3/3)	100%(4/4)	11/12
<b>Hypoplasie malaire</b>	100%(3/3)	100%(4/4)	15/15
<b>Hypoplasie mandibule</b>	100% (3/3)	100%( 4/4)	9/13
<b>Atrésie CAE</b>	100%(3/3)	100% (4/4)	(4/4)
<b>Microtie</b>	100%(3/3)	100%(4/4)	14/14 (1unilatérale)
<b>Colobome paupière inférieure</b>	33% (1/3 )	0	2/5
<b>Asymétrie</b>	0	0	1(microtie unilatérale)
<b>Projection cheveux en latéral sur la joue</b>	33%(1/3)	0	
<b>Fente palatine</b>	66% (2/3)		1/13
<b>Atrésie choanes</b>	33% (1/3)	50% (2/4)	
<b>Malformation cardiaque</b>	0	25 %(1/4)	0/13
<b>Malformation rachis</b>	0	25% (1/4)	
<b>Malformation rénale</b>	33% (1/3)	25% (1/4)	
<b>Microcéphalie</b>	0	0	4/13( Pc diminué)
<b>Anomalie des extrémités</b>	0	0	0

Autres signes décrits littérature:  
-1 fistule tracheo oesophagienne  
-1 pectus carinatum

Comparaison  
série fœtus/  
Cohorte  
mutés TCOF1

Signes cliniques	Série mutée TCOF1	Cas fœtaux mutés TCOF1	Cas fœtaux non explorés
Fentes palpébrales en bas en dehors	100%(70/70)	100% (3/3)	100%(4/4)
Hypoplasie malaire	98.6%(70/71)	100%(3/3)	100%(4/4)
Surdité de transmission	91.4%(64/70)		
Hypoplasie mandibule	87.3%(62/71)	100% (3/3)	100%( 4/4)
Atrésie CAE	72.1%(44/61)	100%(3/3)	100% (4/4)
Microtie	70.8%(51/72)	100%(3/3)	100%(4/4)
Colobome paupière inférieure	65.1%(43/66)	33% (1/3 )	0
Asymétrie	53.4%(31/58)	0	0
Projection cheveux en latéral sur la joue	47.8% (22/46)	33%(1/3)	
Alimentation nasogastrique/gastrostomie	28.3%(15/53)		
Fente palatine	21.9%(14/64)	66% (2/3)	
Intubation / trachéotomie période néonatale	20,7%(12/58)		
Atrésie choanes	14.3%(7/56)	33% (1/3)	50% (2/4)
Malformation cardiaque	11.7%(7/60)	0	25 %(1/4)
Malformation rachis	5.4%(2/37)	0	25% (1/4)
Malformation rénale	4.3%(2/46)	33% (1/3)	25% (1/4)
Microcéphalie	3.3%(2/60)	0	0
Déficit intellectuel	1.9%(1/53)		
Anomalie des extrémités	1.6%(1/61)	0	0



# Conclusions

---

- Continuer colliger cas foetaux
- Proposition de réaliser étude génétique sur cas non explorés si parents autorisent



# MERCI!

---

Tania Attie

Maryse Bonnières

Bettina Bessières

Sophie Blesson

Laurence Loeuillet.....( et aux prochains pour augmenter la série)

David Geneviève

Corinne Collet