

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

SYNDROME D'AICARDI

Texte



Centre de référence

Déficiences intellectuelles de causes rares

Coordonné par Pr Nadia Bahi Buisson, CRDI - Hôpital Necker, Paris

Filières DéfiScience & SensGene & AnDDI-Rares

Septembre 2019

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Caractéristiques de la maladie	5
Diagnostic	5
Prise en charge	6
Surveillance	7
Rôles du médecin généraliste	7
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	11
3.1 Objectifs	11
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
3.2.1 Pour les enfants	11
3.2.2 Pour les adultes	11
3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic	12
3.3.1 En période prénatale	12
3.3.2 En période néonatale (de la naissance à 1 mois de vie)	13
3.3.3 Chez le nourrisson	13
4 Confirmation du diagnostic	14
5 Diagnostics différentiels	15
5.1 Pour les agénésies du corps calleux avec kystes	15
5.2 Anomalies ophtalmologiques et agénésie du corps calleux indépendante du syndrome d'Aicardi	15
5.3 Fœtopathies virales	16
5.4 Autres maladies génétiques, associant des anomalies cérébrales et ophtalmologiques	16
6 Evaluation de la sévérité - extension de la maladie recherche de comorbidités - évaluation du pronostic.....	17
6.1 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap	17
6.2 La motricité globale	18
6.3 L'évolution motrice à l'âge adulte	18
6.4 La communication verbale et non verbale	18
6.5 Le comportement visuel et les données ophtalmologiques	18
6.6 Les comorbidités neurologiques	19
6.6.1 L'épilepsie	19
6.6.2 Les troubles du sommeil et du comportement	20
6.7 Comorbidités digestives et troubles de la croissance	20
6.7.1 Les troubles de l'alimentation et du transit	20
6.7.2 Les anomalies de la croissance	21
6.8 Comorbidités osseuses et orthopédiques	21
6.8.1 L'ostéoporose	21
6.8.2 Les anomalies musculo-squelettiques	22
6.9 Tumeurs	23
6.10 Anomalies dentaires	23
6.11 Douleur	23
6.12 Etat de santé général et qualité de vie	23
7 Recherche de contre-indications au traitement	24
8 Annonce du diagnostic et information du patient et de ses parents	24

8.1	Annonce du diagnostic	24
8.2	Conseil génétique	24
9	Prise en charge thérapeutique	25
9.1	Objectifs	25
9.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	25
9.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	25
9.4	Objectifs principaux	26
9.5	Les traitements ou prises en charge	26
9.5.1	Rééducation neuromotrice – prise en charge du polyhandicap	26
9.5.2	La rééducation de l'oralité – orthophonie	27
9.5.3	Education à la communication non verbale	27
9.5.4	Traitement médicamenteux de l'épilepsie	27
9.5.5	Troubles du comportement	28
9.5.6	Troubles du sommeil	28
9.5.7	Prévention et traitement de la dénutrition	28
9.5.8	Prévention et traitement de la fragilité osseuse	28
9.5.9	Traitement du reflux gastro-œsophagien	29
9.5.10	Prévention et traitement des complications respiratoires (encombrement et pneumopathies de déglutition)	29
9.5.11	Traitements chirurgicaux	29
9.6	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	30
10	Suivi	31
10.1.1	Objectifs	31
10.1.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	31
10.1.3	Rythme et contenu des consultations et du suivi	32
10.1.4	Examens complémentaires	33
	Annexe-1. Liste des participants	35
	Annexe-2. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients	36
	Annexe-3. Evaluation nutritionnelle	39
	Références bibliographiques	41
	Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques	41
	Description neurologique du syndrome d'Aicardi	41
	Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi	42
	Description neuropathologique	42
	Description de l'épilepsie et de la prise en charge dans le syndrome d'Aicardi	42
	Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi	43
	Description de la prise en charge anesthésique	44
	Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi	44
	Croissance, troubles osseux et orthopédiques	44
	Tumeurs et syndrome d'Aicardi	44
	Survie et causes de décès	45
	Description des garçons et des jumeaux	45
	Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées	45
	Diagnostics différentiels	46

Liste des abréviations

ACC	Agénésie du corps calleux
ACTH	Adreno corticotrophic hormone
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGS	Syndrome Aicardi Goutière
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CAMPS	Centre d'Aide Médico-Sociale Précoce
CBD	Cannabidiol
CMV	Cytomégalovirus
CRMR	Centre de référence maladies rares
DTI	Tractographie ou <i>Diffusion</i> Tensor Imaging (<i>DTI</i>) une technique de neuro-imagerie
EEAP	Etablissement pour enfants et adultes polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
HAS	Haute Autorité de Santé
IgG	Immunoglobuline de type G
IMC	Indice de masse corporelle (BMI body mass index)
IME	Institut médico-éducatif
IMP	Institut médico-pédagogique
INF	Interférons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MAS	Maison d'accueil spécialisé
MCLMR	Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphoedema, or mental retardation
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MLS	Microphthalmia with Skin Defects
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	Next-generation sequencing
OCCS	Syndrome Oculo-Cérébro-Cutané
OCT	Optical coherence tomography
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PCR quantitative	Polymerase Chain Reaction
PES	Potentiels Evoqués Somesthésiques
PET FdG	Positron Emission Tomography (<i>PET</i>) ou Tomographie par Emissions de Positrons au fluorodeoxyglucose (<i>FDG</i>)-
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RGO	Reflux gastro-oesophagien
RNA sequencing	Séquençage du transcriptome
RTU	Recommandations temporaire d'utilisation
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SHD	Séquençage à haut débit
VNS	Stimulateur du nerf vague

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

Le syndrome d'Aicardi est une encéphalopathie développementale rare touchant presque exclusivement les filles, de cause inconnue, dont le diagnostic repose sur une association de critères cliniques en l'absence de connaissance des bases moléculaires à ce jour.

Les trois critères majeurs définissant le syndrome d'Aicardi, ou triade classique, associent **une agénésie totale ou partielle du corps calleux, des lacunes chorio-rétiniennes et des spasmes épileptiques infantiles.**

En plus de la triade classique, il existe des signes d'une importance majeure tels que :

- les malformations du cortex cérébral à type de polymicrogyrie
- des hétérotopies périventriculaires et sous corticales
- des kystes arachnoïdiens autour du 3^{ème} ventricule et/ou des plexus choroïdes
- un colobome du nerf optique uni- ou bilatéral

Et des critères accessoires comme :

- des malformations vertébrales (hémivertèbres) et des côtes (absence ou côtes bifides)
- une microphthalmie uni- ou bilatérale
- EEG « split-brain » : tracé asynergique avec dissociation de l'activité entre les 2 hémisphères

D'autres signes sont rapportés tels que :

- une morphologie faciale particulière comportant un prémaxillaire proéminent et pointe du nez retroussée
- des tumeurs et malformations vasculaires, en particulier, des papillomes des plexus choroïdes

Sur le plan neurologique, les filles atteintes du syndrome d'Aicardi présentent :

- une encéphalopathie le plus souvent sévère, avec un niveau de développement inférieur à 6 mois (64%) et inférieur à 12 mois (91%). Moins de 10% des enfants avec un syndrome d'Aicardi acquièrent une marche autonome ou avec une assistance minimale. Moins de 5% des patientes de plus de 2 ans peuvent communiquer en utilisant des phrases.
- une épilepsie précoce avant 1 an et souvent pharmacorésistante dans plus de 80% des cas.
- une préservation de la fonction visuelle dans plus de 90% des cas.

Le syndrome d'Aicardi est une maladie très rare qui semble toucher toutes les ethnies de façon équivalente. L'incidence est estimée entre 1/105 000 et 1/167 000 aux Etats-Unis et entre 1/93 000 et 1/99 000 dans certains pays européens. La prévalence exacte du syndrome d'Aicardi est inconnue. Elle est estimée à 853 aux Etats-Unis et 4 000 dans le monde entier.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses, rééducatives et chirurgicales appropriées. La plupart des patients atteints du syndrome d'Aicardi atteignent l'âge adulte et nécessitent ces traitements toute leur vie.

Diagnostic

Le diagnostic de syndrome d'Aicardi est aujourd'hui exclusivement clinique et repose sur la mise en évidence de 3 signes majeurs et nécessaires (i) **l'agénésie du corps calleux**, (ii) **les spasmes épileptiques infantiles**, (iii) **les lacunes chorio-rétiniennes.**

D'autres critères contribuent au diagnostic (critères majeurs) comme des malformations du cortex cérébral (polymicrogyrie), des hétérotopies périventriculaires et sous corticales, des kystes arachnoïdiens autour du 3^{ème} ventricule et/ou des plexus choroïdes et la présence d'un colobome du nerf optique.

Il existe des critères accessoires tels que la présence d'anomalies vertébrales et des côtes, la microphthalmie ou encore un pattern EEG dit « split-brain ».

Il n'existe aucun marqueur biologique ou génétique associé au syndrome d'Aicardi malgré un effort international et des études d'exome et de génome à partir de plusieurs équipes. De ce fait, il y a parfois des discussions nosologiques sur le diagnostic devant des associations telles que des lacunes chorio-rétiniennes avec des malformations cérébrales sans agénésie du corps calleux ou de malformations cérébrales et d'autres anomalies oculaires telles que les colobomes ou d'agénésie du corps calleux avec lacunes chorio-rétiniennes et anomalies cérébrales avec épilepsie mais sans histoire de spasmes épileptiques. On parle alors de « variants du syndrome d'Aicardi ». En l'absence de thérapie ciblée, la prise en charge pour un diagnostic précoce et la mise en place des traitements symptomatiques les plus adaptés est aujourd'hui identique pour la forme typique et les variantes.

Prise en charge

Dans l'enfance, la prise en charge est celle du **polyhandicap** et de ses complications. Les comorbidités neurologiques sont nombreuses.

L'épilepsie est un des symptômes principaux du syndrome d'Aicardi et est à l'origine d'une altération de la qualité de vie. L'âge moyen du début des crises est de 3,5 mois. **Les spasmes** épileptiques constituent la forme de crise épileptique la plus caractéristique du syndrome d'Aicardi. Ils apparaissent classiquement entre 3 et 4 mois. Dans la majorité des cas, ils ne sont pas associés à une hypsarythmie (moins de 20%). Les *crises focales* sont également fréquentes, et souvent associées à des spasmes épileptiques. Le diagnostic et la prise en charge de cette épilepsie nécessitent l'expertise d'équipes de neurologie pédiatrique averties de cette pathologie et spécialisées au traitement des épilepsies rares et complexes.

Les anomalies ophtalmologiques sont d'une importance capitale pour le diagnostic du syndrome d'Aicardi. Elles sont très spécifiques et nécessitent une évaluation experte par un ophtalmologiste averti de cette pathologie. Elles comprennent les *lacunes chorio-rétiniennes* périrapillaires qui sont des lésions à type d'encoches atrophiques très bien délimitées qui entourent la tête du nerf optique (la papille) le plus souvent multiples, d'étendue variable et généralement bilatérales. Leur taille ne change pas avec le temps. Les lacunes sont souvent associées à d'autres anomalies ophtalmologiques, telles un colobome du nerf optique et une *microphthalmie*. Malgré des atteintes rétiniennes extensives, le handicap visuel fonctionnel est difficile à évaluer, mais la plupart des patients avec un syndrome d'Aicardi ont une vision fonctionnelle non évaluable en raison du déficit cognitif. La prise en charge de ces anomalies repose sur un diagnostic précoce et un suivi par un ophtalmologiste expérimenté dans l'évaluation de la fonction visuelle dans le cadre d'une situation de polyhandicap.

Elle comporte le dépistage des **troubles de l'alimentation et gastro-intestinaux** (troubles de l'oralité, reflux gastro-oesophagien, constipation) pouvant être à l'origine d'une dénutrition, nécessitant un avis spécialisé en gastro-entérologie pédiatrique.

La prévention des **complications respiratoires**, fréquentes, d'origine infectieuse ou liées à des troubles de déglutition à l'origine d'épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessite une évaluation par une équipe ayant une connaissance du polyhandicap.

La prise en charge de **complications orthopédiques, en particulier de la scoliose** repose sur des appareillages précoces et un suivi pluridisciplinaire par des équipes ayant une compétence dans la prise en charge du polyhandicap.

Un dépistage régulier des **troubles dentaires** auprès de professionnels formés à l'examen des personnes souffrant d'un polyhandicap est nécessaire.

La prise en charge éducative et rééducative des enfants doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatre, kinésithérapeute, psychomotricien, éducateur spécialisé, ergothérapeute, orthophoniste et orthoptiste, dont la composition varie en fonction des besoins spécifiques de chaque enfant et de leur âge.

Une évaluation globale est indispensable pour orienter la prise en charge individuelle des troubles moteurs et orthopédiques, ainsi que des troubles de la communication qui sont constants.

Surveillance

Évaluation médicale pluridisciplinaire bi-annuelle (au minimum) avant 6 ans, puis tous les ans : examen neuro-moteur, examen ophtalmologique, évaluation de l'épilepsie (clinique et éventuellement EEG), dépistage clinique des complications orthopédiques (scoliose, cyphose, luxation de hanche, équin), surveillance de la croissance (poids, taille, puberté), dépistage et anticipation des complications respiratoires (pneumopathies de déglutition, encombrements respiratoires), évaluation des troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, troubles de l'oralité et/ou de déglutition avec dépistage de fausses-routes, constipation, et si nécessaire suivi de la gastrostomie), évaluation du comportement et de la qualité du sommeil (durée, réveils nocturnes). A partir de l'âge de 6 ans, une évaluation de la fragilité osseuse (ostéodensitométrie et bilans du métabolisme osseux et nutritionnel) est recommandée tous les 2 ans. Un bilan bucco-dentaire est également recommandé.

La transition vers l'âge adulte doit être anticipée pour les jeunes dès les premiers signes pubertaires.

Chez l'adulte, le traitement multidisciplinaire du syndrome d'Aicardi doit se poursuivre par une équipe expérimentée dans le polyhandicap. L'épilepsie et les troubles orthopédiques restent fréquents à l'âge adulte et peuvent justifier d'une prise en charge par une équipe habituée à la prise en charge de ces troubles dans le contexte du polyhandicap. Les suivis gastro-entérologique et pneumologique doivent être poursuivis en raison de l'importance des troubles de l'oralité et de la déglutition et des troubles respiratoires (pneumopathies de déglutition).

La recherche d'une structure adaptée et la mise en place d'une mesure de protection juridique doivent aussi être anticipées avec les professionnels et la famille.

Rôles du médecin généraliste

- Orienter l'enfant vers un service de neurologie pédiatrique et d'ophtalmologie pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome d'Aicardi selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : vérification et mise à jour des vaccinations, suivi de la croissance notamment.

Informations complémentaires

Centres de Référence et de Compétences labellisés (Annexe 2)

Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares - Polyhandicap

Site Web : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/deficiences-rett>

Centres labellisés sur le site de la filière DéfiScience

<http://www.defiscience.fr>

Centres labellisés sur le site de la filière SensGene

<https://www.sensgene.com>

Centres labellisés sur le site de la filière AnDDi-Rares

<http://anddi-rares.org>

Association nationale de patients

Association syndrome Aicardi

Présidente Émilie DUARTE NOGUEIRA,
40 E chemin du Presbytère – 59630 Looberghe
06 99 25 82 66

Mail : associationsyndromeaicardi@hotmail.com

Site Web : <http://syndrome-aicardi.fr/>

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Alliance Maladies Rares - Collectif d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org>

Téléphone : 01 56 53 81 36

1 Introduction

Le syndrome d'Aicardi est une encéphalopathie développementale très rare, touchant presque exclusivement les filles et dont la cause est inconnue.

Le diagnostic du syndrome d'Aicardi est clinique. Il repose sur la mise en évidence d'une triade : **agénésie du corps calleux, lacunes chorio-rétiniennes et spasmes épileptiques.** Cette triade a été décrite en 1965 par Jean Aicardi. Progressivement, des nouveaux signes associés ont été décrits comme des critères majeurs de la maladie soit parce qu'ils étaient fréquemment observés, soit parce qu'ils semblaient spécifiques.

Le syndrome d'Aicardi est une maladie qui semble affecter toutes les ethnies de façon équivalente. L'incidence est estimée entre 1/105 000 et 1/167 000 aux Etats-Unis et entre 1/93 000 et 1/99 000 dans certains pays européens. La prévalence exacte du syndrome d'Aicardi est inconnue. Elle est estimée à 800 aux Etats-Unis et 4 000 dans le monde entier.

La triade classique du syndrome d'Aicardi comporte :

- **une agénésie du corps calleux, complète dans plus de 80% des cas**, partielle dans 20% des cas
- une histoire de **spasmes épileptiques** avant l'âge de 6 mois
- **des lacunes chorio-rétiniennes péripapillaires quasiment toujours multiples**

D'autres critères majeurs sont présents :

- Ophtalmologique : colobome de la papille optique, retrouvé dans 44% des cas, souvent unilatéral (61,7%).
- En imagerie cérébrale avec 3 aspects caractéristiques :
 - malformations du cortex cérébral à type de polymicrogyrie, à prédominance frontale et péricoronaire (100% des cas)
 - hétérotopies périventriculaires et sous corticales uniques ou multiples (95% des cas)
 - kystes arachnoïdiens autour du 3^{ème} ventricule et/ou des plexus choroïdes (90% des cas).

Les critères accessoires du syndrome d'Aicardi sont :

- des anomalies des vertèbres et/ou des côtes manquantes ou mal orientées, uni ou bilatérales, et des scolioses précoces présentes dans environ la moitié des cas
- Une microphthalmie, presque toujours unilatérale ou prédominant d'un côté dans ¼ des cas
- Un EEG de type « split-brain » traduisant l'absence de synchronisation entre les deux hémisphères témoin de l'absence ou dysfonctionnement du corps calleux
- Une asymétrie des hémisphères cérébraux en imagerie cérébrale.

Il existe un grand nombre de descriptions de syndrome d'Aicardi dans la littérature. Ces formes improprement appelées « **variants du syndrome d'Aicardi** » soulignent l'absence de marqueur spécifique biologique ou génétique de la maladie. Par exemple, des patientes sans agénésie du corps calleux mais avec d'autres signes, en particulier des lacunes chorio-rétiniennes et une hypoplasie des commissures intracérébrales, ont été qualifiées de « variants du syndrome d'Aicardi ». De la même manière, un variant du syndrome d'Aicardi a été décrit devant l'association de lacunes chorio-rétiniennes et de malformations cérébrales telles que des polymicrogyries, des kystes arachnoïdiens, des papillomes des plexus choroïdes, sans agénésie du corps calleux. Enfin, on retrouve également ce terme dans des associations de malformations cérébrales et d'autres anomalies oculaires (colobome, cicatrices linéaires, pigmentation anormale de la rétine).

Le syndrome d'Aicardi est une **maladie très différente du syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS)**, une encéphalopathie sub-aiguë à transmission mendélienne (majoritairement autosomique récessive, exceptionnellement autosomique dominante), associant classiquement des calcifications des noyaux gris centraux, une leucodystrophie associée à une lymphocytose et une élévation de l'INF alpha du liquide céphalo-rachidien fréquentes initialement (90% et 75% des cas), qui tendent à se normaliser en quelques années.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte du syndrome d'Aicardi.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné auprès de la Caisse primaire d'assurance maladie à partir des 16 ans du patient) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le parent/tuteur du patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

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

Ce travail répond aux questions :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic du syndrome d'Aicardi ?
- Quelles sont les différentes pathologies et comorbidités pouvant être présentes chez ces patients ?
- Quelles comorbidités/ complications peuvent apparaître au cours de la vie de la personne ?
- Comment identifier et prévenir si possible les comorbidités/complications qui se posent chez les patients ?
- Quels parcours de soins proposer pour la surveillance, la prévention et le traitement de ces comorbidités/complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique ?

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/deficiences-rett/>

Et <http://www.defiscience.fr>

Et <https://www.sensgene.com/>

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Détecter la maladie le plus tôt possible
- Confirmer le diagnostic par la mise en évidence des trois critères majeurs de la maladie
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale et médico-sociale
- Évaluer l'environnement familial
- Mettre en place un accompagnement parental
- Demander l'exonération du ticket modérateur et informer sur les droits aux prestations et les aides apportées par la MDPH.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neuropédiatre).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire et font intervenir différents acteurs selon les âges.

3.2.1 Pour les enfants

- des médecins de plusieurs disciplines pédiatriques : pédiatre généraliste, neuropédiatre spécialisé dans la prise en charge des épilepsies rares et complexes, ophtalmologiste, médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), chirurgien orthopédiste, endocrinologue, gastro-entérologue, pédopsychiatre ;
- des médecins impliqués plus ponctuellement : pneumopédiatre ou pédiatre ayant une expertise dans le sommeil et la respiration de l'enfant, oto-rhino-laryngologiste (ORL), réanimateur, algologue ;
- d'autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé, orthoprothésiste et podoprothésiste.

3.2.2 Pour les adultes

- médecins impliqués dans la majorité des cas : neurologue, ophtalmologiste, médecin généraliste, orthopédiste, gastroentérologue ;
- médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : pneumologue, endocrinologue, MPR, réanimateur, algologue ;
- autres professionnels et paramédicaux : kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, stomathérapeute, dentiste, orthoptiste, assistant social, éducateur spécialisé, orthoprothésiste et podoprothésiste .

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte - Suspicion du diagnostic

Les données de la littérature ne nous permettent pas de connaître l'âge au diagnostic du syndrome d'Aicardi. Dans certains cas, le diagnostic peut être évoqué :

- **En période prénatale** sur une IRM fœtale permettant de visualiser les signes radiologiques majeurs du syndrome d'Aicardi (agénésie du corps calleux, malformations du cortex cérébral (polymicrogyrie), hétérotopies périventriculaires et sous-corticales, des kystes arachnoïdiens autour du 3^{ème} ventricule et/ou des plexus choroïdes). Toutefois, le diagnostic ne peut être confirmé qu'avec la mise en évidence des lacunes chorio-rétiniennes, seulement visibles à l'examen ophtalmologique (dès la naissance.)
- **En période néonatale**, si l'enfant présente une microphthalmie, une hypotonie précoce, ou des troubles de déglutition. La réalisation d'un examen ophtalmologique conduit au diagnostic en mettant en évidence les lacunes chorio-rétiniennes, en particulier. L'IRM cérébrale confirme le diagnostic en retrouvant les signes majeurs de la maladie.
- **En période infantile**, devant l'apparition de **spasmes épileptiques le plus souvent entre 3 et 4 mois**, le diagnostic de syndrome d'Aicardi peut être évoqué chez un enfant avec des spasmes épileptiques et un aspect EEG qui combine un « split-brain » et une absence d'hypsarythmie. L'examen ophtalmologique confirme le diagnostic en retrouvant des lacunes chorio-rétiniennes au fond d'œil, parfois associées à un colobome et/ou une micro-ophthalmie souvent asymétrique. L'IRM permet de mettre en évidence les signes majeurs de la maladie.

Un diagnostic précoce permet de mettre en place les thérapies et prises en charge adaptées permettant de réduire les comorbidités et les complications liées à l'épilepsie (prévention des états de mal épileptique entre autre) et au polyhandicap (déformations orthopédiques, dénutrition, troubles respiratoires et fragilité osseuse).

Cela a pour effet d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer les difficultés rencontrées par les familles et les soignants en mettant en place un accompagnement de l'enfant et de son entourage.

Il existe une grande variabilité clinique tout au long de la vie du patient.

3.3.1 En période prénatale

Le diagnostic de syndrome d'Aicardi ne peut pas être posé en période prénatale étant donné que les lacunes chorio-rétiniennes ne sont pas visibles en imagerie fœtale (échographie ou IRM fœtale).

Toutefois, certaines équipes expertes évoquent le diagnostic devant l'association des signes suivant en **IRM fœtale au 3^{ème} trimestre de la grossesse**

- l'agénésie du corps calleux, partielle ou complète
- des malformations du cortex cérébral à type de polymicrogyrie, le plus souvent asymétriques
- des hétérotopies périventriculaires et sous-corticales
- des kystes arachnoïdiens autour du 3^{ème} ventricule et/ou des plexus choroïdes.

L'association « kystes des plexus choroïdes et supratentoriels, et agénésie du corps calleux » semble être un des signes clés permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome d'Aicardi en imagerie prénatale. De la même manière, certains auteurs soulignent l'importance de **l'asymétrie interhémisphérique, associée aux autres anomalies du syndrome d'Aicardi**, agénésie du corps calleux, malformations kystiques et anomalies de la fosse postérieure comme des signes clés visibles en prénatal qui doivent faire évoquer le diagnostic.

Le diagnostic ne peut être confirmé qu'après la naissance par la mise en évidence des lacunes chorio-rétiniennes grâce à un examen ophtalmologique.

3.3.2 En période néonatale (de la naissance à 1 mois de vie)

En l'absence de signes d'appel fœtaux, le diagnostic de syndrome d'Aicardi est rarement porté en période néonatale. Les mensurations néonatales sont normales dans la majorité des cas. Les crises d'épilepsie (spasmes), le premier signe clinique visible de la maladie, surviennent le plus souvent après l'âge de 2 mois.

Quelques rares signes d'appel non spécifiques du syndrome d'Aicardi peuvent être dépistés en période néonatale comme :

- l'hypotonie néonatale
- une asymétrie du tonus
- des troubles de l'oralité
- une dysmorphie faciale comportant un visage rond, un front plane, un épicanthus, une racine du nez déprimée avec des narines antéversées, et des oreilles larges.

Ces signes non spécifiques peuvent conduire à la réalisation d'une imagerie néonatale et d'un examen ophtalmologique qui retrouvent les signes caractéristiques de la maladie.

3.3.3 Chez le nourrisson

Les signes d'appel neurologiques sont :

- un retard du développement avec une hypotonie axiale et un défaut de contact visuel
- une hypertonie périphérique avec une spasticité souvent asymétrique, ou une hémiparésie
- l'hémiparésie spastique touche souvent le même côté que les spasmes asymétriques et est controlatérale aux anomalies EEG
- un périmètre crânien souvent normal
- une encéphalopathie épileptique avec des spasmes infantiles.

Les crises épileptiques

La majorité des filles atteintes du syndrome d'Aicardi débutent **une épilepsie avant l'âge de 3 mois et le plus souvent avant l'âge de 1 an**. Les spasmes épileptiques sont la forme de crise la plus fréquemment observée, et ils évoluent vers des crises à début focales polymorphes qui sont le plus souvent pharmacorésistantes. Parfois l'épilepsie débute par d'autres types de crises : crises focales ou toniques.

Les « **spasmes infantiles** » constituent la forme de crise épileptique la plus caractéristique du syndrome d'Aicardi. Ils sont souvent asymétriques et peuvent être unilatéraux. Ils apparaissent classiquement entre 3 et 4 mois. Dans la majorité des cas, ils ne sont pas associés à une hypersyndrome (moins de 20%). Le pattern EEG classique est constitué de bouffées d'ondes aiguës et lentes de grande amplitude séparées par des intervalles de très faible amplitude, voire de tracé plat. Ce tracé dit de « **suppression-bursts** » est quasiment toujours asymétrique et les bouffées paroxystiques sont unilatérales ou bilatérales indépendantes d'un hémisphère à l'autre. Le tracé est également asynergique avec **une dissociation de l'activité des deux hémisphères** aussi qualifié de « split brain ». Le tracé critique des spasmes est caractérisé par des ondes lentes de grande amplitude, synchrones des spasmes avec une activité de rythme rapide de faible amplitude dans la partie initiale de l'onde lente. Leur amplitude est également asymétrique comme le tracé intercritique.

L'enregistrement EEG, systématiquement couplé à une vidéo dès les premiers symptômes de la maladie est d'une importance capitale pour le suivi. Idéalement un Vidéo-EEG prolongé pouvant aller jusqu'à 24H doit être réalisé afin d'enregistrer les différentes manifestations cliniques.

Les spasmes comme les anomalies EEG changent peu avec le temps et évoluent rarement vers le pattern EEG de pointes ondes lentes diffuses à prédominance antérieure ou de syndrome de Lennox Gastaut.

Les « *crises focales* » sont fréquentes. Elles sont rarement isolées et le plus souvent associées à des spasmes infantiles au début, suggérant que les décharges focales déclencheraient les salves de spasmes ou les suivraient. Leur pattern EEG est caractérisé par des décharges de pointes localisées, le plus souvent dans la même région que les anomalies intercritiques.

Bien que l'immense majorité des cas de syndrome d'Aicardi soient des filles, il existe quelques cas (moins d'une dizaine) de garçons atteints. Il s'agit de garçons atteints du syndrome de Klinefelter (47,XXY).

4 Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence des critères ophtalmologiques et des critères radiologiques.

Les anomalies ophtalmologiques sont d'une importance capitale pour le diagnostic de syndrome d'Aicardi.

Elles comportent :

- Les *lacunes chorio-rétiniennes* péripapillaires considérées comme pathognomoniques. Elles sont quasiment toujours multiples bien que d'étendue variable et sont généralement bilatérales. Au fond d'œil, elles se présentent comme des zones arrondies ou en forme de pétales, blanchâtres, rosées ou grisâtres, dont la taille varie de 1/10^{ème} à plusieurs fois la taille de la papille optique. Ces zones sont d'atrophie rétinienne comme les colobomes ;
- Dans la plupart des cas, d'autres anomalies ophtalmologiques sont associées aux lacunes. Les plus courantes sont **des colobomes de la papille optique**, retrouvés dans 44% des cas, souvent unilatéraux (61,7% des cas). Des *dépôts pigmentaires* en anneau, souvent entourant la papille colobomateuse, sont rapportés et peuvent ressembler aux anomalies de type « morning glory ».
- Une *microphthalmie*, presque toujours unilatérale ou prédominant d'un côté est observée dans presque un quart des cas. Elle peut être associée à des lacunes ipsilatérales lorsque la microphthalmie n'est pas trop sévère.
- Malgré des atteintes rétinienne extensives, il pourrait persister en théorie une certaine vision résiduelle **cependant les atteintes centrales rendent l'évaluation des capacités visuelles très difficiles**. En effet, il est souvent difficile de préciser le degré de leur vision fonctionnelle en raison de leur déficit cognitif qui rend difficile une quantification de leur fonction visuelle.

Les anomalies neuroradiologiques sont également d'une importance capitale pour le diagnostic de syndrome d'Aicardi.

Le syndrome d'Aicardi est une **malformation cérébrale complexe** qui combine une agénésie du corps calleux et des dysplasies corticales, des hétérotopies, des kystes arachnoïdiens, des anomalies vermiennes et souvent des papillomes des plexus choroïdes. **La seule agénésie du corps calleux, partielle ou complète ne suffit pas pour le diagnostic ou la définition du syndrome d'Aicardi.**

Les signes clés de la malformation cérébrale du syndrome d'Aicardi

- L'*agénésie du corps calleux* est complète dans la majorité des cas (81% des cas décrits). L'agénésie partielle est plus rare (18,9%), le plus souvent postérieure, bien que quelques cas d'agénésie antérieure aient été décrits.
- Les *hétérotopies périventriculaires* sont courantes, probablement constantes. Certaines sont volumineuses et nombreuses ; toutefois, quelques cas d'hétérotopies sous-corticales de petite taille ont été décrits.
- Des zones de *malformation du cortex cérébral* souvent décrites comme des zones de cortex polymicrogyrique font partie des critères majeurs de la maladie. Selon quelques rares descriptions neuropathologiques, ces polymicrogyries sont caractérisées par une absence complète de lamination corticale et une fusion des couches moléculaires.
- Une « *asymétrie globale des hémisphères cérébraux* » est également fréquente et contribue à l'aspect particulier de l'IRM cérébrale du syndrome d'Aicardi en comparaison des autres causes d'agénésie du corps calleux.
- Les « *formations kystiques intracrâniennes* » sont également fréquentes et souvent de localisations multiples, bien que non soulignées dans certaines descriptions. Elles peuvent être uni- ou bilatérales. Les kystes sont observés préférentiellement dans la fissure inter hémisphérique ou dans la région du

3^{ème} ventricule, dans la zone de la glande pinéale. Certains peuvent être très volumineux et compressifs. Le plus souvent, ces kystes sont asymptomatiques et n'entraînent pas d'hydrocéphalie justifiant une dérivation chirurgicale. Selon les rares documentations neuropathologiques, ces kystes auraient une origine épendymaire ou se développeraient entre la dure-mère et le cortex, considérés alors comme des kystes arachnoïdiens.

- ▶ Les « *kystes des plexus choroïdes* » sont présents dans plus de 50% des cas, de taille variant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. L'association « kystes des plexus choroïdes et supratentoriels, et agénésie du corps calleux » semble être un des signes clés permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome d'Aicardi en imagerie prénatale.
- ▶ De multiples autres anomalies intracrâniennes ont été décrites dans le syndrome d'Aicardi, parmi lesquelles l'holoprosencéphalie ou des tumeurs embryonnaires. L'association à des *papillomes des plexus choroïdes* a été rapportée plusieurs fois.

5 Diagnostics différentiels

Même si le phénotype du syndrome d'Aicardi est bien caractérisé, sa variabilité et l'absence de confirmation diagnostique moléculaire rend parfois le diagnostic difficile.

Les diagnostics différentiels du syndrome d'Aicardi comprennent les autres syndromes avec agénésie du corps calleux, en particulier, celles associées à des anomalies rétiniennes. Toutes les causes de **choriorétinopathies infectieuses**, parmi lesquelles la toxoplasmose congénitale ou la fœtopathie à CMV peuvent constituer des diagnostics différentiels. Toutefois, l'aspect des lésions ophtalmologiques ainsi que les signes associés, et le bilan infectieux permettent de confirmer le diagnostic de fœtopathie infectieuse.

Les diagnostics différentiels les plus complexes sont ceux dont les lésions ophtalmologiques ressemblent au syndrome d'Aicardi, les microphthalmies associées à une agénésie du corps calleux. Certains de ces cas ont été associés à une délétion du bras court du chromosome X, dans la région Xp22.3. Compte tenu du fait qu'aucune délétion à ce locus n'a jamais été réellement retrouvée dans le syndrome d'Aicardi et surtout compte tenu du fait que ces délétions étaient associées à des encéphalopathies qui ne comportaient pas tous les signes du syndrome d'Aicardi, on considère aujourd'hui que ces syndromes associés aux délétions interstitielles du chromosome X sont des diagnostics différentiels.

C'est l'association des signes cliniques, ophtalmologiques et neuroradiologiques qui permet de confirmer le diagnostic de syndrome d'Aicardi.

5.1 Pour les agénésies du corps calleux avec kystes

Il existe deux grands groupes de malformations associant une agénésie du corps calleux et des kystes avec dans chacun des groupes, des sous-types.

- **Les kystes de type 1** semblent être des extensions ou une diverticulisation du 3^e ventricule ou des ventricules latéraux.
- **Les kystes de type 2** sont indépendants et ne communiquent pas avec le système ventriculaire. Les kystes de type 2b sont associés à des défauts de la faux du cerveau, des hétérotopies sous-épendymaires, des polymicrogyries et sont présents dans la majorité des cas de syndrome d'Aicardi.

5.2 Anomalies ophtalmologiques et agénésie du corps calleux indépendante du syndrome d'Aicardi

La fréquence des anomalies du corps calleux n'est pas connue. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont **une faible acuité visuelle, des troubles de la réfraction et un strabisme**. Le retard du développement (62%) et l'épilepsie (46%) sont les anomalies neurologiques fréquemment associées. Aucune étiologie spécifique ne semble être plus prévalente.

5.3 Fœtopathies virales

Les lésions ophtalmologiques des infections congénitales peuvent constituer des diagnostics différentiels du syndrome d'Aicardi.

La toxoplasmose oculaire comporte classiquement en phase aiguë des lésions actives en **foyer de chorio-rétinite toxoplasmique aiguë**, à bords flous, **jaunâtres**, accompagnées souvent d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. La découverte de foyers anciens cicatrisés à distance facilite le diagnostic. Quand le foyer se situe à côté de la papille optique, on parle de **chorio-rétinite juxta-papillaire de Jensen**, responsable d'une baisse de vision par déficit fasciculaire (lésion d'un faisceau de fibres ganglionnaires). D'autres signes peuvent être associés, comme une papillite, un décollement séreux rétinien, des néovaisseaux pré-rétiens ou sous-rétiens. L'évolution se fait en quelques semaines vers un foyer **cicatriciel**, souvent découvert par hasard ultérieurement. Ces foyers pigmentés peuvent se compliquer avec l'apparition d'une membrane épirétinienne qui peut s'étendre sur le pôle postérieur et plisser de plus en plus la rétine. Le diagnostic repose sur des sérologies de toxoplasmose dans le sang et dans l'humeur aqueuse prélevée par ponction de la chambre antérieure. La mise en évidence d'une synthèse locale d'anticorps IgG dans l'humeur aqueuse est le témoin d'une toxoplasmose oculaire. Il est possible de faire une recherche d'ADN toxoplasmique dans l'humeur aqueuse mais un examen négatif ne permet pas d'exclure une toxoplasmose oculaire.

Dans les atteintes ophtalmologiques de la fœtopathie à CMV, la chorio-rétinite est la plus fréquente des atteintes. **L'association à des atteintes extra-oculaires, l'isolement du virus dans les urines, la salive, le sang et le liquide céphalorachidien (culture et PCR) ou l'identification d'IgM anti-CMV avant 21 jours après la naissance permettent de porter le diagnostic.**

5.4 Autres maladies génétiques, associant des anomalies cérébrales et ophtalmologiques

Le syndrome « Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation (MCLMR) » est un trouble de transmission autosomique dominante d'expressivité variable, caractérisé par des anomalies rétinienne proches du syndrome d'Aicardi. Il est caractérisé par une microcéphalie modérée à sévère variablement associée à une déficience intellectuelle, et/ou une chorio-rétinopathie et/ou un lymphœdème). La majorité des patients avec un syndrome MCLMR ont une variation de séquence pathogène dans le gène *KIF11*. Il existe des formes récessives de microcéphalie –choriorétinopathie avec des variants pathogènes identifiés pour les gènes *TUBGCP6*, *TUBGCP4*, *PLK4* (avec un nanisme): Toutefois, pour ces deux formes, les anomalies chorio-rétiniennes sont principalement périphériques avec un nerf optique normal, alors que dans le syndrome d'Aicardi, les lacunes chorio-rétiniennes sont principalement centrales avec une atteinte du nerf optique. La microcéphalie est souvent plus sévère dans le MCLMR que dans le syndrome d'Aicardi. A l'inverse, les troubles de la migration neuronale sont plus fréquents dans le syndrome d'Aicardi et sont quasiment absents dans le MCLMR.

Le syndrome oculo-cérébro-cutané (OCCS) ou syndrome de Delleman est très rare et est caractérisé par des kystes orbitaires, une anophtalmie ou une microophtalmie, des défauts cutanés focaux, des malformations cérébrales dont des polymicrogyries, des hétérotopies nodulaires périventriculaires, une ventriculomégalie, et une agénésie du corps calleux, **qui prédomine chez les garçons sans qu'aucune cause moléculaire ne soit identifiée à ce jour**. Cette maladie est caractérisée par une malformation du tronc cérébral pathognomonique comportant une dysplasie du tectum, une absence du vermis cérébelleux, des hémisphères cérébelleux de petite taille et un excès de liquide de la fosse postérieure.

6 Evaluation de la sévérité - extension de la maladie recherche de comorbidités - évaluation du pronostic

Le syndrome d'Aicardi affecte la santé et la qualité de vie à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte d'un syndrome d'Aicardi chez un patient, il est important de faire une évaluation des anomalies observées que l'on peut regrouper sur le plan clinique en différents domaines (selon le plan exposé ci dessous). Le bilan diagnostic et le suivi doivent se faire en concertation avec un centre de référence pour polyhandicap/déficiences intellectuelles, un centre pour épilepsies rares et complexes et un service spécialisé en ophtalmologie. Le recensement des patients atteints dans un registre européen est également indispensable pour acquérir une meilleure connaissance de l'évolution naturelle de la maladie.

6.1 Le handicap intellectuel sévère et le polyhandicap

Les patientes atteintes du syndrome d'Aicardi présentent une déficience intellectuelle sévère à profonde, et souvent un polyhandicap qui associe une déficience motrice à une déficience intellectuelle avec restriction des capacités d'expression. Il existe toutefois un spectre de sévérité. Certaines patientes ont été décrites avec un retard du développement modéré ou une déficience intellectuelle légère. Le périmètre crânien est le plus souvent normal à la naissance et évolue vers une microcéphalie secondaire modérée aux cours des premières années de la vie.

Par définition, le polyhandicap est un « handicap grave à expressions multiples associant toujours une déficience motrice et une déficience intellectuelle sévère ou profonde, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation ». (Réactualisation de la Circulaire n°89-19 du 30 octobre 1989, par le Décret n° 2017-982 du 9 mai 2017 relatif à la nomenclature des établissements et services sociaux et médico-sociaux accompagnant des personnes handicapées ou malades chroniques -Définition du polyhandicap - Validée en juin 2018 par la Société Française de Neurologie Pédiatrique).

La situation complexe de la personne porteuse d'un polyhandicap nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée pour les différents troubles somatiques qu'elle peut présenter : lutte contre les carences nutritionnelles et prévention de la fragilité osseuse, prévention et traitement des problèmes respiratoires, mobilisation et appareillages adaptés pour les enfants non marchants, prise en charge de troubles respiratoires et non respiratoires du sommeil, prise en charge des troubles du comportement, évaluation et traitement de la douleur, prise en charge des déformations orthopédiques.

La coordination d'une prise en charge rééducative visant à maintenir ou à développer les capacités motrices, et favoriser l'interaction et la communication même non verbale est essentielle.

Ce projet s'inscrit dans la durée avec une attention très particulière à la période de l'adolescence pendant laquelle des besoins de santé nouveaux apparaissent tels que des complications orthopédiques graves (luxation de hanche, scoliose) ou des régressions fonctionnelles parfois inéluctables (perte de la station assise ou de la marche quand elle a été acquise).

Cette prise en charge nécessite également **une anticipation des situations d'urgence et de décompensation (crises épileptiques graves ou inhabituellement prolongées, fièvres ou maladies infectieuses brutales avec sepsis sévère, épisodes douloureux, états de choc, états d'agitation ou d'agressivité) avec discussion collégiale pour la mise en place d'un plan de soins raisonnable discuté avec la famille également.**

6.2 La motricité globale

La majorité des patientes avec un syndrome d'Aicardi ont un retard du développement moteur sévère à profond.

Sur le plan développemental, les plus larges séries décrivent un niveau de développement inférieur à 6 mois (64%) et inférieur à 12 mois (91%). Seules 21% avaient acquis la marche mais moins de 10% avaient une marche autonome ou avec une assistance minimale.

Il existe toutefois un spectre de sévérité. Une dizaine de cas cliniques d'enfants avec un syndrome d'Aicardi ont été décrits comme des « formes modérées », avec des enfants capables de marcher, de communiquer avec des petites phrases et une épilepsie contrôlée par le traitement.

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les fonctions motrices des patientes atteintes de syndrome d'Aicardi.

6.3 L'évolution motrice à l'âge adulte

L'évolution du syndrome d'Aicardi à l'âge adulte est mal connue. Quelques patientes de 27 à 33 ans sont rapportées dans des séries pédiatriques. En France, moins de 5 cas sont aujourd'hui recensés avec, pour ces patients, aucune notion de régression psychomotrice.

6.4 La communication verbale et non verbale

La majorité des patientes avec un syndrome d'Aicardi ont un trouble majeur des interactions et de la communication.

Moins de 20% acquièrent un bisyllabisme et la grande majorité ont une communication non verbale. Seules 3% des patientes de plus de 2 ans peuvent communiquer en utilisant des phrases.

Notre expérience a montré qu'elles sont capables de communiquer par un contact visuel, des sourires-réponses et des gestes pour exprimer leurs besoins et leurs envies, mais elles n'ont pas le pointage visuel intentionnel.

Bien que la majorité des filles atteintes du syndrome d'Aicardi ne développe pas de langage oral, elles sont capables de communiquer par des gestes et parfois des mots isolés. Il convient d'éduquer au plus tôt la communication.

6.5 Le comportement visuel et les données ophtalmologiques

Bien que les caractéristiques ophtalmologiques du syndrome d'Aicardi soient bien décrites, leur histoire naturelle n'est pas rapportée dans la littérature, et les données rapportées sont souvent retrospectives. La taille des cohortes varie de 4 à 40 patientes (7 en moyenne).

Ces anomalies sont diagnostiquées par un examen du fond d'œil. Seule une description d'étude en angiographie à la fluorescéine et en OCT (optical coherence tomography) a été publiée pour examiner le segment postérieur des yeux d'une enfant de 8 mois avec un syndrome d'Aicardi.

Les signes les plus fréquemment rapportés sont, soit bilatéraux et asymétriques, soit unilatéraux.

- Les *lacunes chorio-rétiniennes* péripapillaires considérées comme pathognomoniques. Elles sont quasiment toujours multiples bien que d'étendue variable et sont généralement bilatérales. Au fond d'œil, elles se présentent comme des zones arrondies ou en forme de pétales, blanchâtres, rosées ou grisâtres, dont la taille varie de 1/10^{ème} à plusieurs fois le diamètre de la papille optique. Elles sont situées dans le même plan que la rétine et le trajet des vaisseaux n'est pas modifié par leur présence, elles ont une allure atrophique. Des dépôts pigmentaires sont fréquemment présents à leur périphérie ou même dans leur partie centrale et peuvent augmenter avec l'âge. La taille des lacunes ne change pas avec le temps. Les plus grosses lacunes sont parfois fusionnées autour du disque, alors que les petites

lésions rosées plus périphériques sont séparées les unes des autres. Les rares études histologiques n'ont montré aucune composante lésionnelle dégénérative ou inflammatoire dans les lacunes. On observe un amincissement de la choroïde et de la sclère dans les régions correspondant aux lacunes ; l'épithélium pigmentaire de la rétine apparaît comme hypopigmenté ; les cônes et les bâtonnets présentent des signes de dégénérescence. Une dégénérescence microkystique de la couche nucléaire externe et de la couche plexiforme interne a également été rapportée, dont l'origine pourrait être développementale.

- D'autres anomalies ophtalmologiques peuvent être associées aux lacunes. Les plus courantes sont des *colobomes* de la papille optique, retrouvés dans 81/184 cas, souvent unilatéraux (50/81). Dans de rares cas, un colobome unilatéral peut être associé à des lacunes chorioretiniennes contralatérales. En imagerie, le colobome peut apparaître sous la forme d'une dilatation kystique du nerf rétrobulbaire.
- Des *dépôts pigmentaires* en anneau, entourant la papille colobomateuse, ont également été rapportés et ressemblent aux anomalies de type « *morning glory* ».
- Une *microphthalmie*, presque toujours unilatérale ou prédominant d'un côté est observée dans presque un quart des cas. Elle peut être associée à des lacunes ipsilatérales lorsque la microphthalmie n'est pas trop sévère.
- D'autres anomalies telles qu'une persistance de la vascularisation fœtale (précédemment appelée persistance du vitré primitif) ou une membrane pupillaire fœtale, une dysplasie sévère, non classable, d'un nerf optique, une hypoplasie d'un nerf optique, ont été rapportées. Les cas de 4 enfants ont été rapportés avec une microphthalmie associée à des anomalies iriennes, de 2 enfants avec une microphthalmie bilatérale et une aniridie partielle, et de 2 enfants avec une microphthalmie unilatérale et un colobome irien homolatéral.

Malgré des atteintes rétinienne parfois étendues, il existe une fonction visuelle (mais parfois très limitée). Toutefois, la quantification de la fonction visuelle fonctionnelle par les examens standards de l'enfant est gênée par le déficit cognitif de ces patientes. Selon les résultats d'une enquête réalisée auprès des familles, 1/3 des filles Aicardi ont une cécité unilatérale. L'acuité visuelle est documentée dans une seule série de 14 enfants avec des tests de préférence visuelle et des PEV. La fonction visuelle est corrélée significativement avec l'aspect de la macula. Elle est préservée si la fovéa a un aspect normal au fond d'œil et ne comporte pas de lacune.

Dans notre expérience, le comportement visuel des patientes atteintes du syndrome d'Aicardi est caractérisé par un apparent manque d'intérêt pour les stimuli visuels dans leur ensemble, souvent interprété comme une vision basse ou un champ visuel restreint. Aucune donnée n'est disponible sur leur capacité à faire des choix avec le regard ou leur capacité de reconnaissance des expressions faciales des émotions simples (heureux, triste, et apeuré).

Toutefois, comme pour toute personne atteinte de troubles cognitifs sévères, le défi pour les aidants familiaux et les professionnels est de développer des outils de communication adaptés, exploitant les compétences préservées (regard, expression du visage, gestes simples). Le maintien de stimulations de la communication en famille, ou en institution par les aidants ou par les professionnels de rééducation aide à la qualité de l'intégration et de la participation des patients aux activités de la vie quotidienne.

6.6 Les comorbidités neurologiques

6.6.1 L'épilepsie

L'épilepsie est un des signes majeurs du syndrome d'Aicardi et est à l'origine d'une altération considérable de la qualité de vie. Une épilepsie active est rapportée dans plus de 90% des cas.

La majorité des filles atteintes du syndrome d'Aicardi débute **une épilepsie avant l'âge de 3 mois et le plus souvent avant l'âge d'1 an**. Les spasmes infantiles sont la forme de crise la plus fréquemment observée, et ils évoluent vers des crises polymorphes, le plus souvent pharmacorésistantes.

Les « **spasmes infantiles** » constituent la forme de crise épileptique la plus caractéristique du syndrome d'Aicardi. Ils sont souvent asymétriques et peuvent être unilatéraux. Ils apparaissent classiquement entre 3 et 4 mois. Dans la majorité des cas, ils ne sont pas associés à une hypersyndrome (moins de 20%). Le pattern EEG classique est constitué de bouffées d'ondes aiguës et lentes de grande amplitude séparées par des intervalles de très faible amplitude voire de tracé plat. Ce tracé dit de « **suppression-bursts** » est quasiment toujours asymétrique et les bouffées paroxystiques sont unilatérales ou bilatérales indépendantes d'un hémisphère à l'autre. Le tracé est également asynergique avec **une dissociation de l'activité des deux hémisphères** aussi qualifié de « split brain ». Le tracé critique des spasmes est caractérisé par des ondes lentes de grande amplitude, synchrones des spasmes avec une activité de rythme rapide de faible amplitude dans la partie initiale de l'onde lente. Leur amplitude est également asymétrique comme le tracé intercritique.

Les spasmes comme les anomalies EEG changent peu avec le temps et évoluent rarement vers le pattern EEG de pointes ondes lentes ou un syndrome de Lennox Gastaut.

Les « *crises focales* » sont fréquentes. Elles sont rarement isolées et le plus souvent associées à des spasmes infantiles au début, suggérant que les décharges focales déclencheraient les salves de spasmes ou les suivraient. Leur pattern EEG est caractérisé par des décharges de pointes localisées, le plus souvent dans la même région que les anomalies intercritiques.

Un cas clinique d'une *épilepsie partielle migrante* ayant débuté en période néonatale a été rapporté, suivie à 6 mois, de spasmes épileptiques pharmacorésistants.

Un autre cas clinique a rapporté l'existence de *crises réflexes audiogéniques*, spécifiquement déclenchées par le son des informations télévisées. Aucun autre stimulus simple ou complexe ne déclenchait les crises.

La caractérisation détaillée des types de crises d'épilepsie et des anomalies EEG correspondantes est intéressante pour un suivi optimal, permettant d'éviter la surenchère thérapeutique.

6.6.2 Les troubles du sommeil et du comportement

Les troubles du sommeil sont fréquents dans notre expérience et non rapportés dans la littérature. En revanche, **les troubles du comportement et de l'humeur** sont rares et doivent faire rechercher une cause de douleur sous-jacente (dentaire, osseuse, digestive en particulier).

Toutefois, aucune étude n'a exploré ces troubles de façon systématique et les données disponibles sont issues des interrogatoires parentaux, obtenues de façon rétrospective.

A ce jour, aucune échelle d'évaluation n'a été spécifiquement élaborée pour évaluer les troubles comportementaux des patients atteints de syndrome d'Aicardi.

6.7 Comorbidités digestives et troubles de la croissance

6.7.1 Les troubles de l'alimentation et du transit

Les **dysfonctions gastro-intestinales constituent une comorbidité majeure présente dans plus de 90% cas**, tels que des épisodes récurrents de constipation (94%), reflux gastro-œsophagien (56%), douleurs abdominales (42%) et diarrhée (38%).

Les **troubles de l'alimentation** sont très fréquents dans le syndrome d'Aicardi. Ils sont le plus souvent d'origine mixte : reflux gastro-œsophagien, incoordination et hypotonie des muscles laryngo-pharyngés. En dépit de leur fréquence élevée (entre 80 et 88% des cas rapportés) et de leur caractère invalidant, il n'y a pas d'étude systématique portant sur les troubles de l'alimentation et du transit dans le syndrome d'Aicardi.

Les troubles de déglutition peuvent être responsables de pneumopathies de déglutition aggravées par un reflux gastro-œsophagien et une hypersalivation. Ces troubles sont majorés par l'hypotonie axiale et la scoliose. L'adaptation de la prise alimentaire et de l'installation pour le repas doivent être régulièrement réévaluées afin de limiter le risque de fausses-routes. Une prise en charge en kinésithérapie respiratoire avec techniques de désencombrement et d'aide à la toux est proposée s'il existe un encombrement bronchique.

Une constipation est rapportée dans plus de 90% des cas, le plus souvent fonctionnelle. Elle peut être secondaire, due à une dysmotricité digestive à l'origine également de douleurs abdominales, de ballonnements, d'éruclatations et de syndromes subocclusifs.

Les principaux traitements utilisés sont les inhibiteurs de la pompe à protons (lansoprazole et oméprazole) pour le reflux et les laxatifs (polyéthylène glycol).

Près de la moitié des patientes avec un syndrome d'Aicardi ont une alimentation entérale exclusive, sur gastrostomie (11%) ou sur jéjunostomie (4%), ou sur une gastrostomie associée à une fundoplicature de Nissen à visée anti-reflux (25%). Dans moins de 10% des cas, elles ont une alimentation orale exclusive de type mixée. Dans le reste des cas, il s'agit d'une alimentation mixte entérale et orale. Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée.

L'indication de la gastrostomie doit être envisagée en cas de dénutrition non corrigée par les conseils d'enrichissement de l'alimentation, de risques de pneumopathies de déglutition et/ou si les temps de repas sont excessivement longs. Les indications de mise en place d'une gastrostomie augmentent avec l'âge.

Malgré la forte prévalence des troubles gastro-intestinaux et nutritionnels dans le syndrome d'Aicardi, il n'y a pas de recommandation de procédures d'examen complémentaires spécifiques à la maladie. De plus, il n'y a aucune étude permettant d'évaluer l'intérêt de la prise en charge habituelle - traitement symptomatique par inhibiteurs de la pompe à protons.

6.7.2 Les anomalies de la croissance

La taille et le poids des filles porteuses d'un syndrome d'Aicardi sont dans la moyenne de la population générale pendant la petite enfance. **On observe une cassure de la courbe de taille vers l'âge de 7 ans puis une cassure de la courbe de poids vers l'âge de 9 ans.**

Les causes du retard de croissance chez les patients porteurs d'un syndrome d'Aicardi seraient multiples : nutritionnelles (défaut d'apport calorique en lien avec des troubles de l'oralité, de déglutition et/ou une dysmotricité digestive) et non nutritionnelles (scoliose, degré de handicap, personne non marchante), mais aussi une altération de la balance énergétique avec une dépense énergétique excessive (en lien avec les crises épileptiques). Toutefois aucune étude ne porte précisément sur cette question.

6.8 Comorbidités osseuses et orthopédiques

6.8.1 L'ostéoporose

Comme dans toute forme de polyhandicap, l'ostéoporose est une complication fréquente et invalidante dans le syndrome d'Aicardi. Toutefois, aucune étude systématique n'a été effectuée sur ce sujet.

Si l'on tient compte de l'expérience de l'ostéoporose dans le polyhandicap de façon générale et dans le syndrome de Rett, en particulier, on sait que la fragilité osseuse se manifeste par des fractures, se produisant pour des traumatismes à faible énergie, et par des douleurs peu spécifiques. Les facteurs contribuant à cette fragilité osseuse sont :

- une diminution de la formation osseuse
- une augmentation de la destruction osseuse
- l'absence de la station debout et la marche
- l'état nutritionnel insuffisant
- les apports en calcium et en vitamine D insuffisants
- le développement pubertaire
- l'utilisation d'anti-épileptiques.

La fragilité osseuse se quantifie en mesurant la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique après l'âge de 5 ans. La mesure la plus fiable est celle du rachis lombaire (L1-L4), mais ne semble pas prédire le risque fracturaire chez le patient tétraplégique. Selon les recommandations de l'ESPGHAN la mesure de la densité osseuse au niveau du col fémoral est plus prédictive de fractures notamment fémorales chez les patients porteurs d'une tétraparésie spastique notamment. En cas d'arthrodèse ou de scoliose sévère, il est

possible d'utiliser la mesure au col fémoral. Une densité osseuse inférieure à -2DS est pathologique. Elle s'interprète avec le bilan phosphocalcique (recherche de carence en vitamine D, de carence d'apport calcique et de signes d'hyper-résorption osseuse).

6.8.2 Les anomalies musculo-squelettiques

Les déformations orthopédiques sont des complications fréquentes et invalidantes dans le syndrome d'Aicardi. Leur fréquence est augmentée par rapport à d'autres formes de polyhandicap en raison d'une part de l'asymétrie du tonus ou de l'hémiplégie spastique et des déformations de la colonne vertébrale, qui s'ajoutent à l'hypotonie axiale et l'hypertonie périphérique dans le syndrome d'Aicardi. Elle est rapportée entre 40% et 55% des cas mais elle est souvent sous-diagnostiquée et passée inaperçue face aux autres complications médicales associées au syndrome d'Aicardi. Un diagnostic précoce, un suivi et une prise en charge orthopédique précoce sont recommandés.

La scoliose est définie par un angle de Cobb supérieur à 10°. Il s'agit de scolioses à grand rayon de courbure qui peuvent inclure le pelvis. **Elles sont précoces** avec un âge moyen du diagnostic de scoliose qui est de 3,9±4,2 ans (0,5 à 10,5 ans) et un angle de Cobb moyen de 22,5±6,7° (10 à 27°). **Elles sont favorisées par l'asymétrie du tonus ou l'hémiplégie spastique et par les troubles de l'équilibre et de la posture verticale.**

Les patterns de scoliose sont variables (simple « c » ou double « s ») et la localisation de la courbure maximale est principalement thoracique (45%) plutôt que lombaire ou thoraco-lombaire. Plus les scolioses débutent tôt (angle de Cobb > 25° avant 10 ans) et plus la marche autonome n'est pas acquise, plus le risque de scoliose sévère (> 60° après 16 ans) est important. A l'inverse, les patients ayant une marche autonome à 10 ans et une scoliose minime ou absente ont un risque faible de développer une scoliose sévère.

Ces déformations sont responsables, lorsqu'elles sont sévères, de douleurs essentiellement par un conflit thoraco pelvien, d'une diminution des performances respiratoires du patient (syndrome restrictif), d'une gêne à la déglutition et à l'alimentation par voie orale, d'un déséquilibre en position assise ou debout (pour les patients ambulants) avec un retentissement fonctionnel parfois sévère.

Une approche globale de la prise en charge de la scoliose est recommandée qui prend en compte des facteurs tels que l'état nutritionnel, osseux, l'activité physique et la posture pré-opératoire. La chirurgie doit être indiquée quand la déformation rachidienne évolue malgré un traitement orthopédique, ou quand ce dernier est mal toléré par le patient. Elle doit être organisée de façon multidisciplinaire par des spécialistes de l'anesthésie et de la fonction respiratoire, du contrôle de la douleur, des mouvements anormaux, des crises épileptiques et de la mobilisation précoce.

Avant la poussée de croissance pubertaire, il est possible de proposer un traitement conservateur par corset orthopédique ou par une chirurgie précoce avec la mise en place d'une instrumentation rachidienne sans greffe afin de maintenir une croissance rachidienne et la contrôler autant que possible. Ces interventions précoces peuvent être répétées pour adapter le montage à la croissance osseuse par des interventions d'allongements des tiges rachidiennes. Dans ces cas il serait souhaitable d'avoir recours des tiges extensibles, afin de diminuer le nombre d'interventions et les risques qui en sont liés (douleurs, infections, risques anesthésiques, hospitalisations prolongées, etc.).

Lorsque la maturité osseuse est suffisante et que la déformation de la colonne vertébrale laisse persister un trouble statique important source de douleurs, de gêne respiratoire potentielle ou avérée ou de gêne fonctionnelle motrice, la correction définitive de la déformation de la colonne vertébrale au moyen d'une ostéosynthèse et d'une fusion osseuse doit être discutée.

La subluxation de hanche (migration de la tête fémorale supérieure ou égale à 30%) est également une complication orthopédique possible mais dont la fréquence n'est pas rapportée. Elle justifie une surveillance clinique et radiologique chez les patientes les plus jeunes afin de débiter une prévention précoce (adaptation de l'appareillage et kinésithérapie).

6.9 Tumeurs

L'incidence des tumeurs semble augmentée dans le syndrome d'Aicardi. Les tumeurs les plus souvent rapportées sont **les papillomes des plexus choroïdes**. Leur prise en charge dépend de leur évolutivité et de l'hydrocéphalie associée.

Toutefois, des carcinomes embryonnaires, des polyposes intestinales, des hépatoblastomes, des lipomes et des angiosarcomes ont été décrits. Un cas de médulloblastome à grandes cellules de la fosse postérieure de mauvais pronostic a été rapporté.

Un cas de chimiothérapie à hautes doses, suivie d'une greffe de cellules souches autologue pour une tumeur sacro-coccygienne maligne métastatique a été rapporté avec une bonne réponse et une bonne tolérance.

6.10 Anomalies dentaires

Les principaux problèmes bucco-dentaires sont les caries, en lien avec des difficultés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, un reflux gastro-oesophagien et/ou une alimentation et/ou à des médicaments sucrés.

Aucune étude ne rapporte les anomalies dentaires dans le syndrome d'Aicardi. Nous reprenons donc les données publiées dans le polyhandicap. Les gingivites sont très fréquentes et également liées aux défauts d'hygiène bucco-dentaire. L'usure dentaire non-physiologique en lien avec le bruxisme est fréquente. Le retard de la chute des dents temporaires, le retard à l'éruption des dents définitives et les troubles de l'articulé dentaire sont courants. Certaines manifestations orales du syndrome d'Aicardi sont liées à des comorbidités telles que l'épilepsie et son traitement, et les difficultés pour assurer une hygiène bucco-dentaire optimale.

6.11 Douleur

Aucune étude n'est disponible sur la douleur dans le syndrome d'Aicardi. Si l'on tient compte de l'expérience du polyhandicap, les parents rapportent que les signes de douleurs les plus fréquents sont l'expression faciale, une vocalisation (i.e, grognement, cris). La source principale de douleurs est gastro-intestinale. D'une manière générale, toute modification du comportement ou du sommeil doit faire rechercher une cause de douleur.

6.12 Etat de santé général et qualité de vie

Aucune étude ne porte sur la qualité de vie et l'évaluation de la santé générale dans le syndrome d'Aicardi. Si l'on tient compte de l'expérience obtenue dans le polyhandicap, dix items ont été identifiés comme indicateurs de santé générale : impression de bonne santé physique, présence d'une douleur physique ou inconfort, bien-être général et comportement, capacité de communication, mouvement et mobilité, qualité des interactions sociales, diversité des activités, accès aux soins et services, stabilité de la vie quotidienne, environnement naturel.

D'autres ont utilisé le questionnaire (Child Health Questionnaire 50 (CHQ-PF50) qui représente un des outils de mesure les plus fiables.

Selon les aidants, les principales sources d'altération de la qualité de vie sont **le stress émotionnel, la dépendance et l'altération de la dynamique familiale**.

7 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe aucune contre-indication aux médicaments dans le syndrome d'Aicardi. Cependant, la vulnérabilité des patients doit faire discuter de manière approfondie le rapport bénéfice-risque de chaque prescription médicamenteuse. Une prudence particulière doit par ailleurs être apportée aux traitements connus pour leurs effets déprimeurs respiratoires : benzodiazépines, morphiniques ou dérivés.

8 Annonce du diagnostic et information du patient et de ses parents

8.1 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par un médecin qui connaît parfaitement la maladie et comprend :

- l'explication du diagnostic
- la planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera
- l'information sur l'existence d'une association de personnes malades, en donnant leurs coordonnées

L'annonce est faite par le médecin qui a fait le diagnostic et qui a prescrit les examens complémentaires (IRM, EEG et bilan ophtalmologique), en présence, de préférence, du psychologue du service.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome d'Aicardi, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire, toujours en collaboration avec un centre de référence, est indispensable, et l'association de patients peut être extrêmement utile.

8.2 Conseil génétique

Le syndrome d'Aicardi est habituellement rapporté comme sporadique. Comme il ne touche que les filles, il est suspecté l'existence d'un évènement sur le chromosome X, responsable d'une pathologie très précocement létale chez les garçons hémizygotés. Mais les études génétiques sont restées négatives jusque là, malgré des efforts collaboratifs internationaux de recherche. Un évènement en dehors d'une région codante est suspecté.

La famille doit être adressée en consultation de génétique pour le conseil génétique. Sur les bases de la littérature, le conseil génétique est plutôt rassurant, en présence d'un cas typique, et après avoir éliminé un diagnostic différentiel, préférentiellement par une méthode d'analyse pangénomique.

Il ne pourra pas être proposé de diagnostic prénatal moléculaire pour une autre grossesse, mais une surveillance échographique rigoureuse en centre pluridisciplinaire de diagnostic anténatal.

9 Prise en charge thérapeutique

9.1 Objectifs

- suivi et prise en charge du retard du développement et du polyhandicap
- suivi et traitement de l'épilepsie
- suivi et prise en charge des anomalies ophtalmologiques
- surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques
- suivi et traitement de l'encombrement respiratoire et anticipation des décompensations
- suivi des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-oesophagien, constipation) et adaptation thérapeutique
- surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires (caries)
- prévention et traitement de la fragilité osseuse et fractures
- suivi psychologique (anxiété, pleurs) et adaptation thérapeutique
- mise en place d'une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- prise en charge globale du patient et de sa famille.

9.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un neuropédiatre (ou neurologue) du centre de référence ou de compétences.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (*cf.* § 3.2). Les objectifs de la prise en charge et du suivi médical sont partagés avec la famille.

9.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM. »

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

9.4 Objectifs principaux

- Optimiser le développement psychomoteur et somatique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges
- Dépister et prendre en charge les crises épileptiques
- Dépister et prendre en charge les anomalies ophtalmologiques
- Dépister et prendre en charge les comorbidités en particulier, la dénutrition, les troubles digestifs hauts et bas, les troubles respiratoires
- Dépister et prendre en charge les troubles orthopédiques
- Dépister et prendre en charge la fragilité osseuse
- Dépister et prendre en charge les troubles du sommeil
- Prévenir les situations d'urgence en optimisant la formation et l'éducation thérapeutique.

9.5 Les traitements ou prises en charge

9.5.1 Rééducation neuromotrice – prise en charge du polyhandicap

La prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée, comporte kinésithérapie, psychomotricité, intégration « sensorielle » spécifique. La plupart des patients atteints du syndrome d'Aicardi étant non marchants, le but de la rééducation neuromotrice est de (i) lutter contre les déformations les plus fréquentes, luxation de hanche et scoliose, (ii) préserver la station assise confortable et sans douleur, et la verticalisation.

Voici une liste des rééducations qui peuvent être proposées, en fonction de l'état clinique de l'enfant :

- La kinésithérapie motrice **active** vise à prévenir l'atrophie musculaire et développe la force musculaire. La kinésithérapie **passive** vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Les changements de posture en cas d'immobilisation ont pour but de garder ou rétablir un schéma corporel d'ensemble et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite pour les suites opératoires (scoliose, luxation de hanche) pour aider à la verticalisation, pour développer les transferts et la marche, et la préserver quand elle est obtenue.
- La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout), la dissociation et l'utilisation des mains.
- La stimulation de la partie non verbale pour apprendre à communiquer.
- La balnéothérapie avec pour but de favoriser le mouvement et la posture en limitant les effets de la pesanteur.
- L'équithérapie avec pour but de développer un travail sensoriel sur la posture et le maintien en lien avec l'animal.
- Le travail avec un psychologue permet de compléter cet accompagnement et peut être préconisé pour les parents, les aidants et la fratrie.

Chaque programme de rééducation doit être établi en concertation avec les équipes locales, la structure de vie de l'enfant et la famille, et adapté aux besoins de chaque enfant.

Les appareillages ont pour but de diriger la croissance du squelette, en rééquilibrant la posture, soit par stimulation, soit par inhibition des chaînes musculaires, soit par réflexe postural, soit par l'utilisation positive de l'effet gravitaire. L'appareillage est prescrit en accord avec les parents, à l'issue d'un bilan orthopédique, et doit être contrôlé et validé par le prescripteur. Ce dernier doit travailler étroitement avec l'orthoprothésiste. Les appareillages comprennent principalement le corset-siège, les orthèses anti-équien et les corsets pour

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

corriger la scoliose. D'autres appareillages sont couramment prescrits : verticalisateur ou matelas moulé, orthèses de posture d'extension de genoux nocturnes statiques. Les appareillages sont régulièrement évalués à la recherche de signes de mauvaise tolérance (escarres) et adaptés à la croissance de l'enfant.

9.5.2 La rééducation de l'oralité – orthophonie

La texture des repas est adaptée aux faibles capacités de mastication. Selon les enfants, on propose une texture hachée ou moulinée pour les personnes mastiquant peu et sans troubles de déglutition, ou une texture mixée lisse pour ceux qui ont des troubles de déglutition ou ayant une mastication inexistante. L'orthophonie en rééducation de l'oralité a pour but de réduire l'hypersensibilité autour de la bouche à l'origine d'un réflexe nauséux et de lutter contre les fausses-routes.

9.5.3 Education à la communication non verbale

La communication est évaluée en orthophonie et ergothérapie le plus souvent. La prise en charge consiste à développer et entretenir des capacités de communication non verbale.

9.5.4 Traitement médicamenteux de l'épilepsie

Il n'y a pas de recommandation de traitement pour l'épilepsie spécifique au syndrome d'Aicardi. Le choix du traitement dépend du type de crises principalement rapporté par la famille. Pour les spasmes épileptiques infantiles, une étude a rapporté le **bénéfice du vigabatrin** en première intention. L'utilisation des corticoïdes et de l'ACTH est discutée dans la prise en charge des spasmes en raison de leur absence d'efficacité et des risques et complications qui y sont associées, dans un contexte de polyhandicap. En cas de persistance des spasmes épileptiques chez l'enfant plus grand, aucune étude n'apporte la preuve d'un besoin de maintenir le traitement par vigabatrin. La décision doit donc se prendre par une équipe spécialisée en tenant compte de l'ensemble des données sur les types de crises et les anomalies EEG présentes.

Compte tenu de la fréquence élevée de pharmacorésistance, il est recommandé qu'un neurologue pédiatre ayant une expérience en épileptologie (ou un épileptologue après l'âge de 12 ans) fasse le choix du traitement anti-épileptique si les crises persistent au-delà de la seconde ligne de traitement et assure le suivi ultérieur. Se discute souvent l'intérêt des polythérapies antiépileptiques. Dans ces cas, une parfaite connaissance des différentes interactions médicamenteuses est un préalable indispensable. Seul le maintien d'un bénéfice significatif et durable peut justifier une polythérapie.

Le choix de l'antiépileptique doit aussi tenir compte du risque augmenté d'ostéopénie qui est majoré en cas d'utilisation de polythérapie antiépileptique.

L'efficacité du régime cétogène n'a jamais été rapportée dans le syndrome d'Aicardi. Certaines patientes ont eu un stimulateur du nerf vague dont l'efficacité n'a pas été spécifiquement démontrée dans le syndrome d'Aicardi.

Une seule étude donne des preuves de classe III sur la sécurité et l'efficacité à long terme de l'utilisation du cannabidiol CBD pour des patientes avec une épilepsie pharmacorésistante dans le syndrome d'Aicardi.

Certaines données de chirurgie de l'épilepsie existent sous la forme de cas cliniques.

La chirurgie de l'épilepsie palliative conduit à des résultats variables chez les patientes Aicardi, et aucun critère prédictif de l'efficacité de cette chirurgie n'a pu être identifié. La callosotomie a permis un contrôle des crises chez une patiente avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie partielle du corps calleux.

La chirurgie de résection de zone dysplasique/polymicrogyrique est une option possible mais son efficacité n'est pas démontrée. Seule une description des résultats de la chirurgie de résection de la dysplasie chez 2 patientes atteintes du syndrome d'Aicardi présentant une épilepsie pharmaco-résistante a été rapportée, sans succès sur l'épilepsie.

Le bilan pré-chirurgical doit toujours être confié à une équipe spécialisée à la chirurgie des épilepsies rares et complexes de l'enfant. Par contre, un cas clinique a rapporté **l'absence de bénéfice au traitement chirurgical des kystes** sur la sévérité de l'épilepsie.

9.5.5 Troubles du comportement

Les troubles du comportement ne font pas partie des symptômes habituellement rapportés dans le syndrome d'Aicardi. Tout trouble du comportement doit d'abord impliquer la recherche attentive d'une douleur et de sa cause. L'approche d'un trouble du comportement doit être pluridisciplinaire. Des évaluations psychologiques +/- psychiatriques permettent d'adapter une prise en charge individuelle. Thérapie comportementale et médicaments psychotropes sont parfois nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas d'agitation majeure ou de troubles anxieux qui nécessitent un traitement médicamenteux. Les techniques de relaxation (Concept Snoezelen) peuvent aider à lutter contre l'anxiété. Une analyse rigoureuse du comportement à problème doit être effectuée pour en déterminer son origine (douleur, changement d'environnement, perte d'une capacité sensorielle, changement d'installation).

9.5.6 Troubles du sommeil

Des évaluations du sommeil (agenda de sommeil +/- actimétrie ; interrogatoire à la recherche de troubles spécifiques : crises nocturnes, syndrome obstructif) et des polysomnographies, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent une prise en charge individuelle. Mélatonine et médicaments psychotropes (neuroleptiques) sont souvent nécessaires pour les troubles du sommeil.

9.5.7 Prévention et traitement de la dénutrition

Une évaluation de la croissance, de l'oralité et des ingestas (par la diététicienne) sont nécessaires au diagnostic et de façon régulière (au minimum annuellement) permettant une prise en charge individuelle. L'objectif est d'assurer une croissance normale à ces patients malgré leur handicap et des ingestas qui ont souvent tendance à se réduire au fil des années, réduction éventuellement majorée par un reflux gastro-oesophagien non ou partiellement traité. En cas de ralentissement de la croissance, un régime hypercalorique peut être prescrit, adapté par la diététicienne. Le suivi est alors intensifié.

Par ailleurs, ce régime doit être d'emblée enrichi en calcium en prévention de la fragilité osseuse.

Selon les critères de l'ESPGHAN pour la dénutrition, un seul des critères suivants suffit pour un enfant porteur de polyhandicap : (1) Signes de dénutrition tels que des escarres et/ou une mauvaise circulation périphérique ; (2) poids pour l'âge < - 2 Z score ; (3) pli cutané tricipital < 10^{ème} percentile pour l'âge et le sexe ; (4) périmètre brachial inférieur au 10^{ème} percentile ; (5) perte de poids ou courbe pondérale plate. En cas de dénutrition malgré un régime hypercalorique, ou de fausses-routes associées à des pneumopathies de déglutition, une nutrition entérale par gastrostomie est alors discutée. Cette proposition fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

9.5.8 Prévention et traitement de la fragilité osseuse

Dès le diagnostic, tout enfant/adulte atteint du syndrome d'Aicardi doit avoir une supplémentation par Vitamine D (une ampoule 100 000 UI tous les 3 mois ou l'équivalent en dose quotidienne soit 1 200 UI/jour).

Les apports en calcium doivent être adaptés à l'âge tout au long de la vie de façon très attentive en fonction du type d'alimentation (orale, gastrostomie). Il faut lutter contre l'immobilité.

Enfin, il faut assurer un développement pubertaire de qualité.

Les traitements pour limiter les cycles doivent assurer une bonne oestrogénisation.

En cas de fractures associées à une densité osseuse inférieure à -2DS, il existe une ostéoporose fracturaire et il faut envisager un traitement par bisphosphonates IV après avoir discuté le rapport bénéfice/risque de ce traitement, notamment en cas de chirurgie orthopédique envisagée.

9.5.9 Traitement du reflux gastro-œsophagien

Une prise en charge médicale du reflux gastro-oesophagien est primordiale compte tenu de son éventuel retentissement sur l'oralité. Le traitement est débuté dès les premiers signes directs (rejets, vomissements, grimaces ou inconfort au cours du repas) ou indirects (bruxisme, pleurs ou inconforts nocturnes, troubles du sommeil).

On prescrit en première intention des inhibiteurs de la pompe à protons, en association, si échec, avec un anti H2 (ranitidine). Dans les cas de RGO majeur, résistant à la bithérapie IPP-antiH2 on peut discuter l'utilisation du bétanéchol (urécholine - disponible en pharmacie hospitalière) s'il n'existe pas d'épilepsie ou d'asthme instable, et en instituant une mise en place progressive pour lutter contre les effets secondaires (globe vésical, diarrhée...).

En cas d'échec des traitements médicamenteux, une exploration par fibroscopie est indiquée et en fonction des résultats une chirurgie anti reflux peut être discutée.

9.5.10 Prévention et traitement des complications respiratoires (encombrement et pneumopathies de déglutition)

La lutte contre les fausses-routes alimentaires et le reflux gastro-oesophagien est fondamentale. La vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque est indiquée. De même, il est important de dépister précocement et de prendre en charge des déformations rachidiennes (scoliose et/ou cyphose)

La lutte contre les fausses-routes salivaires comprend le positionnement de la tête et l'utilisation de patch de scopolamine (ou de belafit oral). Le traitement par injection de toxine des glandes salivaires peut être discuté.

Chez les enfants présentant un encombrement sévère et/ou des pneumopathies de déglutition, un arrêt d'alimentation orale et la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation et l'utilisation d'un aspirateur de mucosités peuvent être proposés. Sur le plan médicamenteux, aucune étude n'a montré l'efficacité d'un quelconque traitement. Cependant, des traitements inhalés à base d'anticholinergiques pour réduire la production de sécrétion, ou à base de traitements anti-asthmatiques lors d'hyperréactivité bronchique (Ventoline® et corticoïdes inhalés) associée ont pu être proposés.

En cas d'infections respiratoires récurrentes une antibiothérapie continue orale ou inhalée peut occasionnellement se discuter. Par exemple, la mise en place d'une antibiothérapie alternée (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, sulfaméthoxazole/triméthoprime ou macrolides). Les fluidifiants sont contre-indiqués.

Dans certains cas, les parents sont formés à des techniques instrumentales de désencombrement telles que le Cough Assist®, le Percussionnaire®, ou les relaxateurs de pression.

La ventilation non invasive nocturne et/ou une oxygénothérapie peuvent se discuter au cas par cas. Les indications de telles prises en charges doivent toujours se faire dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire, et la qualité de vie du patient doit toujours être au cœur de la discussion avec les parents.

9.5.11 Traitements chirurgicaux

Toute intervention doit être réalisée en milieu hospitalier en lien avec l'équipe spécialisée du centre de référence. Le risque anesthésique est *a priori* plus important chez ces patientes qui peuvent présenter des complications respiratoires.

Le seuil de la douleur peut être élevé, ce qui peut entraîner un retard de diagnostic des complications postopératoires.

Du fait de la dénutrition fréquente, la cicatrisation peut être retardée et/ou compliquée par des surinfections.

La chirurgie de la scoliose et de la luxation de hanche doit être faite par une équipe entraînée à la chirurgie des scolioses neurologiques (risque plus élevé de complications respiratoires et neurologiques ainsi que d'infection du site opératoire).

La mise en place de la gastrostomie percutanée doit également être réalisée par des équipes entraînées à ces techniques dans le contexte du polyhandicap.

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

Nous partons d'un constat d'un réel besoin pour les patients et leur entourage proche qui vise à améliorer la prise en charge des patients dans leur globalité.

Meilleure est la prise en charge médicale, paramédicale et éducative, meilleur est le confort du patient. Il est utile de rappeler que la prise en charge précoce de certains symptômes permet de mieux appréhender les complications, voire d'éviter des hospitalisations. Tous ces apprentissages sur la maladie passent par une compréhension et une éducation des parents pour anticiper et gérer des situations parfois très compliquées.

Pour monter le projet d'Éducation thérapeutique et l'appliquer, un coordonnateur de soins est associé aux consultations du neurologue pédiatre. Cette consultation « à 2 voix » est un réel besoin des parents et s'apparente à une pédagogie de la diplomatie où l'écoute et la parole permettent de débloquer des situations. Il s'agit d'un partenariat entre les professionnels et les familles et nécessite un diagnostic éducatif et des entretiens individuels, sur place lors des consultations chez les professionnels, avec un suivi par téléphone ou par mail.

Chaque personne est singulière, chaque situation unique. Cet accompagnement personnalisé est bienveillant et aide la famille du patient à prendre des décisions pour des soins qui sont parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer la qualité de vie du patient et *a fortiori*, celui de ses proches. Il aide aussi la famille pour des choix qui concerne le projet de vie, l'orientation, la transition ou les aides pour les dossiers administratifs et aides techniques.

Les programmes d'Éducation thérapeutique des enfants atteints du syndrome d'Aicardi sont en cours d'élaboration et reposent sur des outils adaptés aux besoins et aux attentes des parents, grands-parents, fratrie, aidants qui les accompagnent au quotidien.

Ses objectifs sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, en particulier la gestion des crises épileptiques
- Éviter certaines complications
- Maîtriser les gestes techniques (aspiration de mucosités, manœuvres de désencombrement, alimentation, installation, gestion des mouvements anormaux) liés à la prise en charge de la maladie.

Les thèmes proposés pour l'ETP concernent des symptômes spécifiques associés au syndrome d'Aicardi. Chaque parcours étant différent, le patient doit être au cœur des préoccupations et mis au centre du dispositif. La priorisation des besoins et des compétences à acquérir sont évalués en fonction de chaque patient et selon la sévérité de l'état clinique.

Les sessions proposées portent sur :

- l'adaptation de l'alimentation, des prises alimentaires et gestion des troubles digestifs courants
- la prévention et traitement de la constipation et de la dysmotricité digestive basse
- la prise en charge des crises épileptiques
- les soins au quotidien : hygiène, soins, médicaments,
- l'adaptation des installations autour de l'enfant et de son environnement
- la transition enfant/adulte

La conception d'un programme ETP est centrée sur les besoins et les réalités du patient dans le cas de comorbidités et de polyopathologies telles qu'on peut les retrouver dans le syndrome d'Aicardi.

10 Suivi

10.1.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique au syndrome d'Aicardi.

Les objectifs du suivi sont donc de prévenir les complications et de traiter les différentes comorbidités de la maladie.

10.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le neurologue pédiatre, pédiatre, neurologue ou neuro-généticien d'un centre de référence ou de compétences prenant en charge les polyhandicaps d'origine génétique. Le suivi est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les médecins spécialistes en fonction des atteintes et comorbidités présentes.

Le suivi implique aussi des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative.

Le suivi repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétences et fait intervenir :

- **Des médecins de plusieurs disciplines** : pédiatre, pédopsychiatre, généticien, gastro-entérologue, pneumologue, endocrinologue, chirurgien orthopédiste, réanimateur, spécialiste du sommeil, médecin de médecine physique et réadaptation, ophtalmologiste.
- **D'autres professionnels et paramédicaux** : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, éducateur, orthodontiste, orthoptiste, assistant social, éducateur, AMP.
- **Des professionnels non médicaux**

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Ces professionnels sont médicaux, paramédicaux, et psychologues. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les établissements médico-sociaux CAMSP, SESSAD, IMP, IME, MAS, FAM et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

Les associations de patients peuvent être de bons conseils et ont toute leur place pour aider à l'accompagnement des familles et les soutenir.

Un accompagnement psychologique peut être proposé à la famille si elle en ressent le besoin.

10.1.3 Rythme et contenu des consultations et du suivi

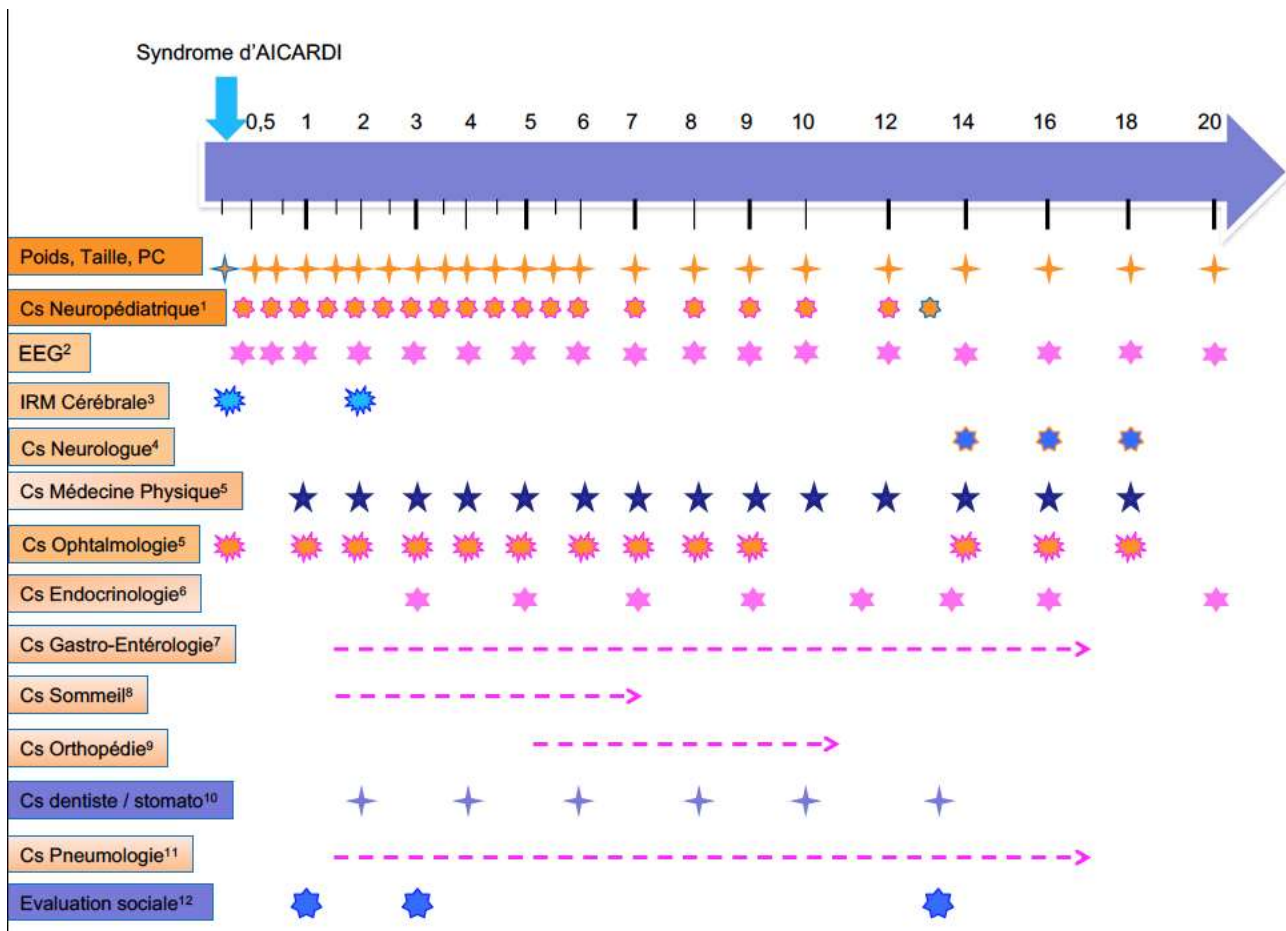


Figure : La grande flèche mauve indique l'âge de l'enfant (en années) au cours du suivi. L'âge au diagnostic du syndrome d'Aicardi. Le suivi de la croissance (Poids, taille PC) et de l'état nutritionnel se fait tous les 6 mois jusqu'à 6 ans puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans ; l'objectif de ce suivi est d'identifier une cassure de la courbe pondérale et/ou staturale. L'objectif de BMI est au 25ème percentile.

(1) La consultation neuropédiatrique doit être semestrielle jusqu'à l'âge de 6 ans puis tous les ans jusqu'à l'âge de 14 ans puis relayée par la consultation en neurologie (4). La transition doit être abordée à partir de 12-14 ans.

Elle comprend systématiquement : a) Examen neurologique avec recherche de déformations orthopédiques précoces (équien, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche) ; b) Evaluation des crises d'épilepsie avec évaluation de la sémiologie, de l'intensité, de la fréquence des crises épileptiques et de leur impact sur l'éveil de l'enfant, et ; c) Recherche de troubles du comportement : cris, agitation ; e) Dépistage des troubles de l'endormissement, des réveils nocturnes et de l'inversion du rythme veille-sommeil, troubles respiratoires diurnes ou nocturnes (ronflement, apnées) ; f) Recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs fréquents, constipation ; g) Recherche de fausses-routes, pneumopathies de déglutition et/ou encombrement chronique.

(2) Un EEG de veille et de sieste est recommandé tous les ans jusqu'à l'âge de 6 ans.

(3) L'IRM cérébrale est réalisée au diagnostic (en général avant 1 an), et doit être réalisée après 2 ans pour faire un bilan lésionnel à la fin de la myélinisation

(4) La consultation chez le neurologue doit être discutée dès l'âge de 13 ans, pour envisager une transition à l'adolescence

(5) La consultation en médecine physique est également annuelle afin de compléter la recherche de déformations orthopédiques précoces (équin, scoliose, cyphose, asymétrie du bassin, luxation de hanche) avec des radiographies du bassin et du rachis tous les ans en fonction des signes cliniques. Le médecin de médecine physique est en lien avec l'appareilleur pour prescrire, adapter et suivre les appareillages (siège coque, verticalisateur, attelles anti-équins, matelas..).

(6) La consultation ophtalmologique est indispensable au diagnostic : elle vise à étudier de la poursuite oculaire, de l'oculomotricité, la recherche d'un strabisme, d'un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, ésochorie, insuffisance de convergence) de la réfraction (nombreuses anomalies) et examen du fond d'œil. Elle doit être réalisée tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 6 ans, pour dépister d'éventuelles complications (détachement de rétine).

(7) La consultation en endocrinologie est systématique à partir de l'âge de 6 ans afin de dépister une ostéoporose. Elle comporte une évaluation diététique des apports nutritionnels et en calcium, un bilan phosphocalcique (sang et urine), une ostéodensitométrie tous les 2 ans.

(8) La consultation en gastro-entérologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du gastro-entérologue est justifié en cas de a) stagnation pondérale +++ > 6 mois et dénutrition sévère; b) si reflux gastro-œsophagien résistant aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP); c) Si fausses routes et/ou complications respiratoires faisant discuter une gastrostomie percutanée; d) si constipation résistante aux traitements usuels. En cas d'initiation du suivi en gastro-entérologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois. Aucun examen complémentaire n'est obligatoire dans le cadre de la consultation. Le TOGD et la fibroscopie sont discutés au cas par cas.

(9) La consultation en orthopédie n'est pas systématique et doit être indiquée en cas de déformation orthopédique sévère et évolutive malgré des appareillages adaptés. Idéalement elle doit être couplée à la consultation de médecine physique. Elle est accompagnée de radiographies du bassin couché et du rachis de face et de profil couché et assis tenu avec d'autres imageries ostéo-articulaires en fonction des points d'appel cliniques. Elle comporte une évaluation neuro-orthopédique et fonctionnelle. Elle permet de discuter d'éventuelles chirurgies : ténotomie, arthrolyse.

(10) La consultation chez le dentiste a pour but de donner des conseils de bonne hygiène bucco-dentaire et de dépister des complications. Les soins dentaires peuvent être réalisés sous MEOPA dans des structures adaptées (à l'hôpital ou en libéral) qui peuvent accueillir des personnes handicapées. Un suivi tous les 2 ans est recommandé en l'absence de signes d'appel.

(11) La consultation en pneumologie pédiatrique n'est pas systématique. Il est souhaitable qu'elle s'inscrive dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire. L'avis du pneumologue est justifié en cas a) de pneumopathies de déglutition à répétition (n>2) ; b) d'encombrement chronique résistant au traitement par IPP ; c) discussion d'appareillage de désencombrement ou autres thérapeutiques. En cas d'initiation du suivi en pneumologie pédiatrique, il convient de revoir l'enfant tous les 6 mois.

(12) La consultation par l'assistante sociale : suivi du projet éducatif et rééducatif en milieu familial et ou institutionnel. Coordination avec la MDPH, évaluation des aides à apporter, suivi du projet familial et/ou institutionnel éducatif, rééducatif, occupationnel, dossier MDPH, mise en place d'aides humaines et/ou aides techniques si besoin, l'orientation à l'âge adulte, la recherche d'une structure adaptée, la mise en place d'une mesure de protection juridique ...

10.1.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indiqués sur orientation clinique :

Les électro-encéphalogrammes de veille et de sieste sont importants pour le suivi des patients. La fréquence des EEG varie en fonction de l'intensité des crises, de son évolution, et de la réponse au traitement. Un EEG n'est pas toujours un pré-requis à une modification de traitement et à une consultation en vue d'améliorer l'épilepsie. En cas d'aggravation des crises sous traitement, il est recommandé de faire un EEG à la recherche de l'apparition de nouvelles anomalies EEG.

Le dosage des antiépileptiques n'est pas systématique. En cas d'aggravation des crises sous traitement et s'il existe un doute sur l'observance, il peut alors être utile de doser les antiépileptiques dans cette hypothèse. En cas de suspicion d'interactions médicamenteuses (aggravation de l'épilepsie ou apparition d'effets

secondaires), le dosage des antiépileptiques peut apporter une information diagnostique permettant d'adapter également le traitement.

Le bilan biologique est recommandé de façon annuelle

- Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine, Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie, Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)

Si le BMI < 25ème centile ou prise d'antiépileptiques, accompagné du dosage d'acide folique et de vitamine B12.

Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie) :

- Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine,
- Albumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,
- Bilan hépatique
- 25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium Calciurie, Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine).

Annexe-1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nadia Bahi-Buisson, Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares (APHP, Necker Enfants Malades). Ce travail a été soutenu par Mme Anne HUGON, chargée de projets au sein de la filière DefiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur

Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Alexis Arzimanoglou, neuropédiatre, Coordinateur ERN EpiCARE, Lyon
- Elisabeth Célestin, assistante parcours de santé, Paris
- Pr Hélène Dollfus, généticienne, Strasbourg
- Pr Laurent Guilbaud, radiologue pédiatre, Lyon
- Dr Delphine Héron, généticienne, Paris
- Dr Marie Hully, neuropédiatre, Paris
- Dr Lotfi Miladi, chirurgien orthopédiste pédiatrique, Paris
- Pr Mathieu Milh, neuropédiatre, Marseille
- Pr Christophe Philippe, généticien biologiste, Dijon
- Dr Mathieu Robert, ophtalmologiste, Paris

Groupe de lecture

- Pr Tania Attie Bitach, fœtopathologie-génétique, Paris
- Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, Paris
- Pr Dominique Brémond-Gignac, ophtalmologiste, Paris
- Camille Compte, assistante sociale, Paris
- Pr Laurence Faivre, généticienne, Dijon,
- Anne Hugon, Chargée de projet PNDS, Filière DefiScience, Paris
- Dr Sylvie Joriot, neuropédiatre, Lille
- Dr Stéphanie Valence, neuropédiatre, Paris

Membres ou consultants spécialistes hors sites

- Dr Sophie de Fontanges, médecin généraliste en IME, Paris
- Association Française du Syndrome d'Aicardi
Mme Emilie Duarte Nogueira et Mme Mathilde Sion

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Annexe-2. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients

Les centres de compétences ne sont pas indiqués sur ce document mais leurs coordonnées sont consultables sur le site internet des filières – cf ci-dessous.

DéfiScience, Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur Pr Vincent des Portes

Centres labellisés sur le site de la filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr>

SensGene, Filière de santé des maladies rares sensorielles

Animateur : Pr Hélène Dollfus

Centres labellisés sur le site de la filière SensGene <https://www.sensgene.com>

AnDDI-Rare, Filère de santé des anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle

Animateur de la filière : Pr Laurence Olivier-Faivre

Centres labellisés sur le site de la filière AnDDi-Rares <http://anddi-rares.org>

Promoteur du PNDS

Centre de référence constitutif des Déficiences intellectuelles de causes rares - Polyhandicap

Médecin coordonnateur : Pr Nadia Bahi Buisson, Neuropédiatre

AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades - 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tél : 01 42 19 26 61

Site : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/defisciences-rett/>

Centres de référence des déficiences intellectuelles de causes rares

DéfiScience, Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

Centre de référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Médecin coordonnateur : Pr Delphine Héron, Génétique Clinique

AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13

Tél : 01 42 16 13 87

Contact : anne.faudet@psl.aphp.fr

CHRU Brest

Dr Sylviane PEUDENIER

Service de pédiatrie

2 Avenue Foch, 29200 Brest

Tél : 33 (0)2 98 22 33 89

Courriel : consultation.pediatrie@chu-brest.fr

CHU Dijon, Hôpital d'enfants

Pr Christel THAUVIN

Centre de Génétique

10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny BP 77908 - 21079 DIJON Cedex

Tél : 33 (0)3 80 29 53 13

Courriel : christel.thauvin@chu-dijon.fr

CHU de Lyon HCL GH Est- Femme Mère Enfant

Pr Vincent DESPORTES

Service de neuropédiatrie (5ème étage)

59 Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex

Tél : 33 (0)4 27 85 53 80

Courriel : vincent.desportes@chu-lyon.fr

CHU de Marseille Hôpital de la Timone enfants

Pr Mathieu MILH

Service de neurologie pédiatrique

265 Rue Saint-Pierre 13005 MARSEILLE

Tél : 33(0)4 91 38 55 80

Courriel : mathieu.milh@ap-hm.fr

APHP Paris - Hôpital Necker - Enfants Malades

Pr Nadia BAHY-BUISSON

Service de Neurologie pédiatrique

149 rue de Sèvres - 75743 PARIS

Tél : 33 (0)1 44 49 41 42

Courriel : nadia.bahia-buisson@aphp.fr

APHP Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades

Dr Marlène RIO

Service de Génétique Médicale

149 rue de Sèvres - 75743 PARIS

Tél : 33 (0)1 44 38 15 07

Courriel : marlene.rio@nck.aphp.fr

APHP Paris - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR
26 avenue du Docteur Arnold Netter - 75012 PARIS
Tél : 33 (0)1 44 73 65 75
Courriel : secretariat.neurobillette@aphp.fr

APHP Paris - Hôpital Hôpital Robert Debré
Dr David GERMANAUD
Neurologie pédiatrique et maladies métaboliques
48 boulevard Sérurier - 75019 PARIS
Tél : 33 (0)1 40 03 57 07
Courriel : david.germanaud@aphp.fr

CHU de Rennes, Hôpital Sud, Rennes
Dr Laurent PASQUIER
service de génétique clinique
16 bd de Bulgarie, BP 90347 - 35203 RENNES
cedex 2
Téléphone : +33 (0)2 99 26 67 44
Courriel : laurent.pasquier@chu-rennes.fr

CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre
Dr Salima EL CHEHADEH
Service de génétique médicale
1 Avenue Molière - 67200 STRASBOURG
Courriel : salima.elchehadeh@chru-strasbourg.fr

Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie Ophtara

SensGene, Filière de santé des maladies rares sensorielles

Centre de référence coordonateur des maladies rares en ophtalmologie Ophtara

Médecin coordonnateur : Pr Dominique Bremond-Gignac
Hôpital Necker Enfants Malades, Service d'ophtalmologie, Bât. Lecourbe - RC
149 rue de Sèvres - 75 015 Paris
Tél : 01 44 49 45 02; 01 44 49 27 02
Contact : ophtara.necker@aphp.fr ou nathalie.devergnés@aphp.fr

Centre de référence constitutif des maladies rares en ophtalmologie Ophtara

APHP Paris - Hôpital Européen George Pompidou
Dr Christophe Orssaud
20 rue Leblanc
75015 Paris
Tél.: 01 56 09 34 98

APHP Paris - Hôpital de La Pitié Salpêtrière
Pr Barham Bodaghi
47-83 bd de l'Hôpital
75013 Paris
Tél.: 01 42 16 32 01

APHP Paris - Hôpital Cochin

Pr Antoine Brezin
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques
75014 Paris
Par téléphone : 01 58 41 22 01

Centres de référence des anomalies du développement et les syndromes malformatifs

AnDDI-Rare, Filère de santé des anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle

Centre de Référence coordonateur « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Médecin coordonnateur : Pr Laurence Olivier-Faivre
CHU Dijon, Hôpital d'enfants - Centre de génétique
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny - BP 77908 – 21079 DIJON Cedex
Tél : 33 (0)3 80 29 53 13
Contact : anddi-rares@chu-dijon.fr - Courriel : laurence.faire@chu-dijon.fr

Région Ile de France

CHU Robert DEBRE

Pr VERLOES
Département de Génétique
37 bd SERURIER, 75019 PARIS
Tel 01 40 03 53 42

CRMR constitutif : APHP Necker, Poissy, APHP P. Salpêtrière, APHP K. Bicêtre

Inter région Nord-Ouest

CHU Lille - Hôpital J de Flandre

Pr MANOUVRIER
Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France
Tel 03 20 44 49 11

CRMR constitutif : CHU Amiens, Caen, Rouen

Région Est

CHU Dijon

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

CRMR constitutif : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

Région Sud-Ouest-Occitanie-Réunion

CHU de Bordeaux

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

CRMR constitutif : CHU Montpellier, La Réunion

Région Ouest

CHU de RENNES - Hôpital Sud -16

Pr ODENT
boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2
Tel 02 99 26 67 44

CRMR constitutif : CHU Nantes, Tours, Angers

Région Sud-Est

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est

Pr EDERY
Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) - 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON
Tel 04 27 85 55 73

CRMR constitutif : CHU Grenoble, Clermont-Ferrand, Marseille

Consultants spécialistes hors site

Dr Sophie de Fontanges,
Médecin généraliste en IME, Paris sdefontanges@sjdparis.com

Association nationale de patients

Association syndrome Aicardi

Présidente Émilie Duarte Nogueira
40 E chemin du Presbytère – 59630 Looberghe
06 99 25 82 66
Mail : associationsyndromeaicardi@hotmail.com
Source Internet : <http://syndrome-aicardi.fr>

Informations complémentaires

ORPHANET - Source Internet : - <http://www.orpha.net>

Alliance Maladies Rares - Collectif d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service – Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org>

Téléphone : 01 56 53 81 36

Annexe-3. Evaluation nutritionnelle

Evaluation générale des difficultés alimentaires
1/ Rythme des évaluations nutritionnelles <ul style="list-style-type: none">tous les 6 mois jusqu'à 5 anstous les 6 mois entre 5 et 12 anstous les ans à l'adolescence et l'âge adulte
2/ Evaluation nutritionnelle doit inclure <ul style="list-style-type: none">le rapport de la quantité d'aliments priseles types d'alimentsles préférences et tolérances de textureune évaluation diététique cadrée comportant la pesée des aliments et la composition des plats
3/ Evaluation du stress pendant les repas <ul style="list-style-type: none">pour l'aidant ou la famille : le temps du repaspar la présence de signes associés : pleurs, grimaces, douleurspar l'évaluation par observation directe ou par vidéo
4/ Evaluation des capacités à manger seul, à marcher et déglutir pendant les repas <ul style="list-style-type: none">par le compte-rendu de l'aidant ou la famillepar l'observation directe ou par vidéo d'un repas
5/ Evaluation des besoins pour une assistance pour <ul style="list-style-type: none">le positionnement de l'enfant pendant les repasdes équipements spécifiques (couverts, verres...)la modification de la consistance de l'alimentation

Mesures anthropométriques et autres évaluations cliniques
1/ Mesures du poids et de la taille systématiques dans l'examen clinique Chez l'enfant tétraplégique, les recommandations de l' ESPGHAN proposent de déterminer la <i>taille</i> à partir de la longueur talon-genou
2/ une mesure du pli cutané à mi-distance calculée, dans le sens de la longueur du triceps, en regard de la face postérieure du bras.
4/ Un examen bucco-dentaire pour évaluer la bonne santé bucco-dentaire des patients est nécessaire en raison de son impact sur la prise alimentaire
5/ Bilan biologique recommandé <ul style="list-style-type: none">Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule Sanguine, Albumine, Préalbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Créatinine25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine) Si le BMI < 25th centile ou prise d'antiépileptiques <ul style="list-style-type: none">Vitamine B12 et folate
6/ Si le patient reçoit plus de 50% de ses apports caloriques par voie entérale (sonde entérale ou gastrostomie), <ul style="list-style-type: none">Hémoglobine, Ferritine, Numération Formule SanguineAlbumine, Protidémie, Ionogramme sanguin, Urée, Créatinine,Bilan hépatique complet25 OH, Vitamine D, Calcium, Phosphore, Phosphatase Alcaline, Magnésium, Calciurie et Créatininurie sur une miction (avec calcul du ration calcium/créatinine)Vitamine B12 et folate

Evaluation des moyens pour augmenter les apports caloriques
1/ L'évaluation des besoins nutritionnels doit être réalisée de façon individuelle et adaptée à chaque patient
2/ Le meilleur indicateur des besoins caloriques peut être déduit en comparant les apports caloriques actuels et plusieurs mesures de croissance

3/ Si le patient est en dessous du poids attendu pour l'âge, augmenter les apports caloriques jusqu'à ce que le poids cible soit atteint
4/ Pour augmenter les calories, donner de fréquents snacks de suppléments nutritionnels hypercaloriques
5/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans gluten soit associé à une amélioration de la croissance des enfants
6/ Il n'y a aucune évidence que le régime sans lactose soit associé à une amélioration de la croissance des enfants

Facteurs guidant l'indication d'une alimentation entérale

1/ Les bénéfices d'une gastrostomie incluent <ul style="list-style-type: none"> • la diminution du nombre et de la durée de repas • la réduction du nombre de pneumopathies de déglutition • l'amélioration globale de la qualité de vie de l'enfant
2/ Les indications d'une gastrostomie incluent <ul style="list-style-type: none"> • la prise de poids insuffisante malgré une augmentation des apports caloriques • les troubles de déglutition avec risque majeur de fausses-routes • les repas anormalement longs, sources de stress pour l'enfant et sa famille

Références bibliographiques

Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques

1. Aicardi J, Levebre J, Lericque-Koechlin A. A new syndrome: Spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. . *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;19:609–610.
2. Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993.
3. Aicardi J. Aicardi Syndrome: Old and new findings. *Internat Pediatr* 1999;14:5-8.
4. Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, Gambhir N, Lewis RA, Van den Veyver IB. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers. *American journal of medical genetics Part A* 2005;138a:254-258.
5. Glasmacher MA, Sutton VR, Hopkins B, et al. Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children. *Journal of child neurology* 2007;22:176-184.
6. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain & development* 2005;27:164-171.
7. Rosser T. Aicardi syndrome. *Archives of neurology* 2003;60:1471-1473.

Description neurologique du syndrome d'Aicardi

8. Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatric neurology* 2017;68:44-48.e42.
9. Lund C, Bjornvold M, Tuft M, Kostov H, Rosby O, Selmer KK. Aicardi syndrome: an epidemiologic and clinical study in Norway. *Pediatric neurology* 2015;52:182-186.e183.
10. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *Journal of child neurology* 2008;23:531-535.
11. Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: presentation at onset in Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2006;37:154-158.
12. Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: follow-up investigation of Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2007;38:188-192.
5. Glasmacher MA, Sutton VR, Hopkins B, et al. Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children. *Journal of child neurology* 2007;22:176-184.
13. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatric neurology* 2002;27:343-346.
14. Menezes AV, MacGregor DL, Buncic JR. Aicardi syndrome: natural history and possible predictors of severity. *Pediatric neurology* 1994;11:313-318.
15. Yamagata T, Momoi M, Miyamoto S, Kobayashi S, Kamoshita S. Multi-institutional survey of the Aicardi syndrome in Japan. *Brain & development* 1990;12:760-765.
16. Donnemfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics* 1989;32:461-467.
17. Grosso S, Lasorella G, Russo A, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P. Aicardi syndrome with favorable outcome: case report and review. *Brain & development* 2007;29:443-446.
18. Prats Vinas JM, Martinez Gonzalez MJ, Garcia Ribes A, Martinez Gonzalez S, Martinez Fernandez R. Callosal agenesis, chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy? *Developmental medicine and child neurology* 2005;47:419-420; discussion 364.

19. Chau V, Karvelas G, Jacob P, Carmant L. Early treatment of Aicardi syndrome with vigabatrin can improve outcome. *Neurology* 2004;63:1756-1757.
20. Matlary A, Prescott T, Tvedt B, et al. Aicardi syndrome in a girl with mild developmental delay, absence of epilepsy and normal EEG. *Clinical dysmorphology* 2004;13:257-260.
21. Yacoub M, Missaoui N, Tabarli B, et al. [Aicardi syndrome with favorable outcome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2003;10:530-532.
22. Abe K, Mitsudome A, Ogata H, Ohfu M, Takakusaki M. [A case of Aicardi syndrome with moderate psychomotor retardation]. *No to hattatsu = Brain and development* 1990;22:376-380.

Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi

23. Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2008;146a:2871-2878.
24. Hergan B, Atar OD, Poretti A, Huisman TA. Serial fetal MRI for the diagnosis of Aicardi syndrome. *The neuroradiology journal* 2013;26:380-384.
25. Gacio S, Lescano S. Foetal Magnetic Resonance Images of Two Cases of Aicardi Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2017;11:Sd07-sd09.
26. Cabrera MT, Winn BJ, Porco T, et al. Laterality of brain and ocular lesions in Aicardi syndrome. *Pediatric neurology* 2011;45:149-154.
27. Wahl M, Strominger ZA, Wakahiro M, Jeremy RJ, Mukherjee P, Sherr EH. Diffusion tensor imaging of Aicardi syndrome. *Pediatric neurology* 2010;43:87-91.
28. Muthugovindan D, Kossoff EH, Sakonju A, Johnston MV. Aicardi syndrome mimicking intrauterine hydrocephalus. *Brain & development* 2009;31:638-640.
29. Columbano L, Luedemann W, Kusaka Y, Oi S, Samii M. Prenatal diagnosed cyst of the quadrigeminal cistern in Aicardi syndrome. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2009;25:521-522.

Description neuropathologique

30. Hamano S, Yagishita S, Kawakami M, Ito F, Maekawa K. Aicardi syndrome: postmortem findings. *Pediatric neurology* 1989;5:259-261.
31. Billette de Villemeur T, Chiron C, Robain O. Unlayered polymicrogyria and agenesis of the corpus callosum: a relevant association? *Acta neuropathologica* 1992;83:265-270.
32. Ferrer I, Cusi MV, Liarte A, Campistol J. A Golgi study of the polymicrogyric cortex in Aicardi syndrome. *Brain & development* 1986;8:518-525.

Description de l'épilepsie et de la prise en charge dans le syndrome d'Aicardi

33. Kasasbeh AS, Gurnett CA, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Aicardi syndrome: a case series and review of literature. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2014;30:497-503.
34. Podkorytova I, Gupta A, Wyllie E, et al. Aicardi syndrome: epilepsy surgery as a palliative treatment option for selected patients and pathological findings. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2016;18:431-439.
35. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy & behavior : E&B* 2018;86:131-137.

36. Ohtsuka Y, Oka E, Terasaki T, Ohtahara S. Aicardi syndrome: a longitudinal clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1993;34:627-634.
37. Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. [Electroclinical characteristics of seizures in the Aicardi syndrome]. *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique* 1986;16:341-353.
38. Jovic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 2008;50:790-792.
39. Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2011;13:326-330.
40. Grosso S, Farnetani MA, Bernardoni E, Morgese G, Balestri P. Intractable reflex audiogenic seizures in Aicardi syndrome. *Brain & development* 2007;29:243-246.
41. Ozek E, Ozek MM, Caliskan M, Sav A, Apak S, Erzen C. Multiple pineal cysts associated with an ependymal cyst presenting with infantile spasm. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 1995;11:246-249.

Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi

42. Shirley K, O'Keefe M, McKee S, McLoone E. A clinical study of Aicardi syndrome in Northern Ireland: the spectrum of ophthalmic findings. *Eye (London, England)* 2016;30:1011-1016.
43. Fruhman G, Eble TN, Gambhir N, Sutton VR, Van den Veyver IB, Lewis RA. Ophthalmologic findings in Aicardi syndrome. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2012;16:238-241.
44. Martel JN, Rutar T, Lujan BJ, de Alba Campomanes A. Chorioretinal architecture in Aicardi syndrome: an optical coherence tomography and fluorescein angiography study. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2011;15:308-310.
45. Menezes AV, Lewis TL, Buncic JR. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. *The British journal of ophthalmology* 1996;80:805-811.
46. 16. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics* 1989;32:461-467.
46. Hoyt CS, Billson F, Ouvrier R, Wise G. Ocular features of Aicardi's syndrome. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1978;96:291-295.
47. Chappaz A, Barthelmes D, Buser L, Funk J, Gerth-Kahlert C. Iris cyst in a child with Aicardi syndrome: a novel association. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2016;20:451-452.
48. Akinfenwa PY, Chevez-Barrios P, Harper CA, Gombos DS. Late Presentation of Retinoblastoma in a Teen with Aicardi Syndrome. *Ocular oncology and pathology* 2016;2:181-184.
49. Aziz HA, Sisk RA, Berrocal AM, Murray TG. Optic nerve aplasia in Aicardi syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 2010;47 Online:e1-4.
50. Carney SH, Brodsky MC, Good WV, Glasier CM, Greibel ML, Cunniff C. Aicardi syndrome: more than meets the eye. *Survey of ophthalmology* 1993;37:419-424.
51. Leng T, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in an infant with Aicardi's syndrome. *Eye (London, England)* 2011;25:257-258.

52. Font RL, Marines HM, Cartwright J, Jr., Bauserman SC. Aicardi syndrome. A clinicopathologic case report including electron microscopic observations. *Ophthalmology* 1991;98:1727-1731.
53. McMahon RG, Bell RA, Moore GR, Ludwin SK. Aicardi's syndrome. A clinicopathologic study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1984;102:250-253.
54. Beby F, Zech C, Touraine R, et al. [Persistent hyperplastic primary vitreous syndrome in a girl with Aicardi syndrome]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2000;23:703-707.
55. Laghmari M, Boutimzine N, Chakir N, Daoudi R, Mohcine Z. [Persistent hyperplastic primary vitreous and Aicardi syndrome]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2004;27:501-505.

Description de la prise en charge anesthésique

56. Terakawa Y, Miwa T, Mizuno Y, Ichinohe T, Kaneko Y, Ka K. Anesthetic management of a child with Aicardi syndrome undergoing laparoscopic Nissen's fundoplication: a case report. *Journal of anesthesia* 2011;25:123-126.
57. Guadagni MG, Faggella A, Piana G, D'Alessandro G. Aicardi syndrome: a case report. *European journal of paediatric dentistry : official journal of European Academy of Paediatric Dentistry* 2010;11:146-148.
58. Hitosugi T, Tsukamoto M, Ishii K, Kadowaki M, Fujiwara S, Yokoyama T. [Repeated Anesthesia Management in a Patient with Aicardi Syndrome]. *Masui The Japanese journal of anesthesiology* 2016;65:78-81.

Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi

4. Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, Gambhir N, Lewis RA, Van den Veyver IB. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers. *American journal of medical genetics Part A* 2005;138a:254-258.

Croissance, troubles osseux et orthopédiques

59. Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. *Journal of pediatric orthopedics* 2015;35:e38-42.

Tumeurs et syndrome d'Aicardi

60. Wharton JD, Johnson S, Connelly JA, et al. High-dose Chemotherapy is Efficacious and Well Tolerated in a Toddler With Aicardi Syndrome and Malignant Sacrococcygeal Teratoma. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2018;40:e467-e469.
61. Lira J, Berry DE, Weller CL, Proia AD, Leyngold IM. Adenocarcinoma of Pigmented Ciliary Epithelium in a Child With Aicardi Syndrome and Congenital Microphthalmia With Cyst. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2018;34:e56-e59.
62. Burch-Smith R, Ordonez NG, Ginsberg LE, Ater JL, El Naggat AK. Oral extragonadal yolk sac tumor in a patient with Aicardi syndrome: putative origin and differential diagnosis. *Human pathology* 2012;43:939-942.
63. Palmer L, Nordborg C, Steneryd K, Aman P, Kyllerman M. Large-cell medulloblastoma in Aicardi syndrome. Case report and literature review. *Neuropediatrics* 2004;35:307-311.
64. Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2007;22:484-487.

65. Taggard DA, Menezes AH. Three choroid plexus papillomas in a patient with Aicardi syndrome. A case report. *Pediatric neurosurgery* 2000;33:219-223.
66. Uchiyama CM, Carey CM, Cherny WB, et al. Choroid plexus papilloma and cysts in the Aicardi syndrome: case reports. *Pediatric neurosurgery* 1997;27:100-104.
67. Trifiletti RR, Incorpora G, Polizzi A, Cocuzza MD, Bolan EA, Parano E. Aicardi syndrome with multiple tumors: a case report with literature review. *Brain & development* 1995;17:283-285.
68. Tsao CY, Sommer A, Hamoudi AB. Aicardi syndrome, metastatic angiosarcoma of the leg, and scalp lipoma. *American journal of medical genetics* 1993;45:594-596.
69. Hamano K, Matsubara T, Shibata S, et al. Aicardi syndrome accompanied by auditory disturbance and multiple brain tumors. *Brain & development* 1991;13:438-441.
70. Tagawa T, Mimaki T, Ono J, Tanaka J, Imai K, Yabuuchi H. Aicardi syndrome associated with an embryonal carcinoma. *Pediatric neurology* 1989;5:45-47.
71. Tanaka T, Takakura H, Takashima S, Kodama T, Hasegawa H. A rare case of Aicardi syndrome with severe brain malformation and hepatoblastoma. *Brain & development* 1985;7:507-512.

Survie et causes de décès

10. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *Journal of child neurology* 2008;23:531-535.

Description des garçons et des jumeaux

72. Shetty J, Fraser J, Goudie D, Kirkpatrick M. Aicardi syndrome in a 47 XXY male - a variable developmental phenotype? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2014;18:529-531.
73. Anderson S, Menten B, Kogelenberg M, et al. Aicardi syndrome in a male patient. *Neuropediatrics* 2009;40:39-42.
74. Chen TH, Chao MC, Lin LC, et al. Aicardi syndrome in a 47, XXY male neonate with lissencephaly and holoprosencephaly. *Journal of the neurological sciences* 2009;278:138-140.
75. Chen TH. Increasing recognition of cases with male Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2010;25:129.
76. Zubairi MS, Carter RF, Ronen GM. A male phenotype with Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2009;24:204-207.
77. Chappelov AV, Reid J, Parikh S, Traboulsi EI. Aicardi syndrome in a genotypic male. *Ophthalmic genetics* 2008;29:181-183.
78. Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *Journal of medical genetics* 1997;34:688-691.
79. Constad WH, Wagner RS, Caputo AR. Aicardi syndrome in one dizygotic twin. *Pediatrics* 1985;76:450-453.

Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées

80. Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2018.

81. Wong BK, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver IB. Independent variant analysis of TEAD1 and OCEL1 in 38 Aicardi syndrome patients. *Molecular genetics & genomic medicine* 2017;5:117-121.
82. Lund C, Striano P, Sorte HS, et al. Exome Sequencing Fails to Identify the Genetic Cause of Aicardi Syndrome. *Molecular syndromology* 2016;7:234-238.
83. Schrauwen I, Szeling S, Siniard AL, et al. A De Novo Mutation in TEAD1 Causes Non-X-Linked Aicardi Syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:3896-3904.
84. Piras IS, Mills G, Llaci L, et al. Exploring genome-wide DNA methylation patterns in Aicardi syndrome. *Epigenomics* 2017;9:1373-1386.
85. Wang X, Sutton VR, Eble TN, et al. A genome-wide screen for copy number alterations in Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2009;149a:2113-2121.
86. Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. *Human genetics* 1997;100:459-464.
87. Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, Emanuel BS, Puck JM. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *The Journal of pediatrics* 1990;116:911-917.
88. Donnenfeld AE, Graham JM, Jr., Packer RJ, Aquino R, Berg SZ, Emanuel BS. Microphthalmia and chorioretinal lesions in a girl with an Xp22.2-pter deletion and partial 3p trisomy: clinical observations relevant to Aicardi syndrome gene localization. *American journal of medical genetics* 1990;37:182-186.
89. Ropers HH, Zuffardi O, Bianchi E, Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Human genetics* 1982;61:364-368.

Diagnostics différentiels

90. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 2001;56:220-227.
91. Willis J, Rosman NP. The Aicardi syndrome versus congenital infection: diagnostic considerations. *The Journal of pediatrics* 1980;96:235-239.
92. Goyal R, Watts P, Hourihan M. Ocular findings in pediatric patients with partial agenesis of corpus callosum. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 2010;47:236-241.
93. Schlogel MJ, Mendola A, Fastre E, et al. No evidence of locus heterogeneity in familial microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2015;10:52.
94. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *American journal of human genetics* 2012;90:356-362.
95. Moog U, Jones MC, Bird LM, Dobyns WB. Oculocerebrocutaneous syndrome: the brain malformation defines a core phenotype. *Journal of medical genetics* 2005;42:913-921.
96. Van den Veyver IB. Microphthalmia with linear skin defects (MLS), Aicardi, and Goltz syndromes: are they related X-linked dominant male-lethal disorders? *Cytogenetic and genome research* 2002;99:289-296.
97. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nature genetics* 2007;39:833-835.
98. van Rahden VA, Fernandez-Vizarra E, Alawi M, et al. Mutations in NDUFB11, encoding a complex I component of the mitochondrial respiratory chain, cause microphthalmia with linear skin defects syndrome. *American journal of human genetics* 2015;96:640-650.
99. Morleo M, Franco B. Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993.

100. Bursztejn AC, Bronner M, Peudenier S, Gregoire MJ, Jonveaux P, Nemos C. Molecular characterization of a monosomy 1p36 presenting as an Aicardi syndrome phenocopy. American journal of medical genetics Part A 2009;149a:2493-2500.