

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Holoprosencephalie (HPE) & formes apparentées

Texte du PNDS

Centre de Référence CLAD Ouest
"Centre labellisé pour les Anomalies du Développement " de l'Ouest
Filière AnDDI-Rares
Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de causes rares



Centre de Référence CRDI
"Déficiences Intellectuelles de Causes Rares"
Filière DéfiScience
Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle

Décembre 2018

Coordonnateurs

Pr Sylvie ODENT, Hôpital Sud, CHU Rennes & CLAD Ouest, Rennes
Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud, CHU Rennes & CRDI, Rennes

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	6
Texte du PNDS.....	8
1 Introduction	8
1.1 Définition	8
1.2 Embryologie / Fœtopathologie	8
1.3 Épidémiologie	9
1.4 Étiologie	9
1.4.1- Les facteurs environnementaux	9
1.4.2- Les facteurs génétiques	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	11
3 Diagnostic et évaluation initiale	13
3.1 Objectifs	13
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	13
3.3.1 - Diagnostic prénatal échographique	13
3.3.2 - Diagnostic prénatal et postnatal en IRM - cf. annexe 4 et 5	14
3.3.3 - Apport complémentaire du scanner postnatal	15
3.4 Diagnostic différentiel	15
3.5 Bilan étiologique et Conseil génétique	15
3.5.1 - Bilan étiologique	15
3.5.2 - Conseil génétique et stratégie prénatale	16
3.6 Évaluation de la sévérité, extension de la maladie et recherche de comorbidités (7)	18
3.6.1 - Croissance et endocrinologie	18
3.6.2 - Gastroentérologie et nutrition	19
3.6.3 - Neuropédiatrie – Neuropsychologie	20
4 Prise en charge thérapeutique	21
4.1 Objectifs	21
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	22
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	22
4.3.1 - Croissance et endocrinologie	22
4.3.2 - Gastroentérologie et nutrition	24
4.3.3 - Médecine physique et réadaptation et neuropédiatrie	25
4.3.4 Odontologie	25
4.3.5 Ophtalmologie	25
4.4 Éducation thérapeutique et modes de vie	26
4.5 Recours aux associations de patients	27
5 Suivi des enfants et des adultes	27
5.1 Objectifs	27
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	27
5.3 Rythme et contenu des consultations	28
5.3.1 - Modalités	28
5.3.2 - Contenu	28
Annexe 1 - Liste des participants.....	30

Annexe 2. Coordonnées des filières, des centres de référence et des associations de patients	32
Annexe 3. Schéma des vésicules cérébrales et des différentes formes d'HPE	41
Annexe 4. Exemples d'imagerie HPE pré et postnatal.....	42
Annexe 5 : Apport principal des différentes séquences en IRM cérébrale dans l'HPE	47
Annexe 6. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	48

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CNV	Copy Number Variation = Variation du nombre de copies
CPDP	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRDI	Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares
DDAVP	Acétate de desmopressine
DI	Déficiência intellectuelle
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement
FO	Fond d'oeil
HAS	Haute Autorité de Santé
HPE	Holoprosencéphalie
IGF-I	Insulin-like growth factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico Educatif
ICMMU	Incisive Centrale Maxillaire Médiane Unique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapés
MIH	Middle Inter Hemispheric = fusion interhémisphérique
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NASH	Stéatose hépatique non alcoolique
NGS	Next Generation Sequencing = séquençage haut débit
OPH	Ophthalmologie
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient Intellectuel
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin

RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
SA	Semaines d'Aménorrhée
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SMMCI	Solitary Median Maxillary Central Incisor syndrome = ICMMU
SHH	Protéine Sonic hedgehog
TDI	Trouble du Développement Intellectuel
WES	Whole Exome Sequencing

Synthèse à destination du médecin traitant

L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage médian du prosencéphale (en hémisphères droit et gauche) lors du développement embryonnaire précoce. Cette malformation concernant le cerveau antérieur et la face est à l'origine de manifestations neurologiques et d'une dysmorphie de degré variable. L'HPE fait partie des anomalies cérébrales de la ligne médiane.

On distingue des formes anatomiques variables, avec par ordre de sévérité:

- **HPE lobaire ou complète** : cerveau présentant un ventricule unique sans fissure inter-hémisphérique, habituellement associé à une anomalie du développement des structures médianes de la face dont la cyclopie,
- **HPE semi-lobaire** : séparation partielle des hémisphères en postérieur,
- **HPE lobaire ou incomplète** : hémisphères cérébraux bien développés mais fusion partielle des hémisphères avec continuité du cortex frontal sur la ligne médiane,
- **HPE dans sa variante inter hémisphérique médiane** : défaut de séparation des lobes frontaux postérieurs et pariétaux, fusion interhémisphérique médiane, encore appelée syntélencéphalie.
- **« Microformes »** : anomalies des structures de la ligne médiane en l'absence d'anomalie cérébrale, souvent associées à des troubles du neurodéveloppement, majoritairement identifiées en postnatal.

Les patients atteints d'une HPE présentent souvent une dysmorphie faciale dont la sévérité dépend généralement de la gravité de la malformation cérébrale (« la face prédit le cerveau »). Les formes sévères se caractérisent par une cyclopie, une ethmocéphalie (hypotélorisme et absence de nez remplacé par une excroissance tubulaire médiane appelée proboscis) ou une cébocéphalie (hypotélorisme et narine unique). Ces formes sont généralement dépistées par l'échographie morphologique prénatale.

Des malformations faciales plus modérées peuvent s'associer à toutes les formes d'HPE : fente labiale ou labio-palatine médiane (agénésie prémaxillaire), hypotélorisme, sténose des orifices pyriformes ou incisive centrale maxillaire médiane unique.

Les conséquences de l'HPE sont diverses, incluant hydrocéphalie, épilepsie, déficience intellectuelle et motrice souvent profonde, difficultés d'alimentation et de déglutition et troubles endocriniens (atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Ces anomalies peuvent entraîner une réduction significative de l'autonomie de la personne. Un décès prématuré (premiers mois voire premières heures de vie) est habituel lorsque la malformation cérébrale est majeure et qu'elle s'associe à d'autres anomalies.

Dans les formes modérées ou microformes de l'HPE, les signes de la maladie sont très variables et inconstants d'un individu à l'autre mais certains doivent attirer l'attention du médecin généraliste notamment l'association de :

- retard de développement (hypotonie, langage, psychomoteur,...),
- microcéphalie ou hydrocéphalie,
- hypotélorisme avec un visage plat,
- incisive centrale maxillaire médiane unique.

Les causes de l'HPE isolée et des HPE syndromiques sont hétérogènes : environnementales (diabète maternel, toxiques, médicaments), génétiques (mono/oligo-géniques, chromosomiques) ou multifactorielles. Dans la majorité des cas l'étiologie reste cependant inconnue.

Le rôle du médecin généraliste est triple :

- 1) Dépistage des personnes présentant des signes évocateurs d'une forme modérée ou microforme d'HPE et orientation avec un centre de Référence ou de Compétences Maladies Rares de la filière AnDDI-Rares ou DéfiScience (<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>)
- 2) Suivi et surveillance des enfants et des adultes pour :
 - Assurer le suivi médical et des traitements. Adresser le patient si besoin vers un Centre de Référence ou de Compétences comme mentionné ci-dessus.
 - Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée et des spécialités adaptées à l'âge du patient, selon les recommandations du PNDS,
 - Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes,
 - Prendre en charge les événements intercurrents (maladies infectieuses, modifications du comportement, adaptations médicamenteuses) et le suivi des recommandations de prévention de santé publique (vaccinations, dépistages...),
 - Accompagner le patient et son entourage sur le plan psychologique et médico-social.

L'HPE justifie la demande d'une inscription en affection longue durée (ALD n°9) et la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Il n'existe pas d'associations de malades spécifiques pour l'HPE en France et dans les pays francophones. Les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- Alliance Maladies Rares - <http://www.alliance-maladies-rares.org>
- UNAPEI - Union Nationale de parents, de personnes handicapées mentales et leurs amis (<http://www.unapei.org/>) ou ADAPEI - Association Départementale d'Amis et de Parents d'Enfants Inadaptés
- Epilepsie-France : <http://www.epilepsie-france.com/>

Il existe un forum de discussion de familles concernées par l'holoprosencéphalie : holoprosencephalie@yahoogroupes.fr.

3) Identification des familles à risque, avec un patient porteur d'une HPE :

Il faut s'assurer que l'étiologie de l'HPE a été recherchée, et que les risques de récurrence dans la fratrie et la descendance ont bien été envisagés lors d'une consultation de génétique médicale.

Note importante :

Ce PNDS traite essentiellement de la prise en charge des HPE, qu'elles soient intégrées ou non dans une association syndromique. Dans le cadre de ce PNDS, nous n'aborderons donc pas la prise en charge des complications spécifiques à chacun des syndromes mentionnés, mais seulement celles qui sont directement en rapport avec cette anomalie du développement cérébral. Le lecteur pourra se référer aux PNDS spécifiques de ces pathologies, lorsqu'ils sont ou seront disponibles.

Texte du PNDS

1 Introduction

1.1 Définition

L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage médian du prosencéphale en hémisphères droit et gauche, survenant lors du développement embryonnaire précoce (entre le 18^e et le 28^e jour de gestation). Elle touche le cerveau antérieur et le visage, à l'origine de manifestations neurologiques et d'anomalies faciales de sévérité variable. L'HPE fait partie des anomalies de la ligne médiane cérébrale.

1.2 Embryologie / Fœtopathologie

L'holoprosencephalie est la traduction du défaut d'induction ventrale du prosencéphale au niveau de la plaque préchordale mésodermique après, pendant, mais aussi dès avant, la fermeture du tube neural. L'HPE classique découle plus particulièrement du défaut de clivage des vésicules télencéphaliques à la cinquième semaine de développement (cf. annexe 3 page 41). Le spectre malformatif s'étend des formes très sévères aux formes classiques et aux formes mineures. Les formes les plus sévères découleraient, soit directement du défaut d'induction du prosencéphale (aprosencéphalie), soit du défaut d'apparition du télencéphale (atélencéphalie) par défaut de bourgeonnement. A l'autre extrémité du spectre, l'arhinencéphalie peut représenter une forme mineure d'HPE. Il en est de même des formes de dysplasie septo-optique qui comportent des anomalies du rostre ou du genou du corps calleux ou une fusion partielle de l'hypothalamus. Les formes minimales se caractérisent par une fusion de l'aire pré-optique au niveau de l'hypothalamus antérieur ou en région septale et/ou un hypotélorisme ou une incisive centrale maxillaire médiane unique et ne présentent en générale aucune anomalie cérébrale.

La classification des formes « classiques » et la terminologie « holoprosencéphalie » datent de 1963. Demyer et Zeman ont élaboré une classification anatomique en 3 groupes (HPE alobaire, semi-lobaire et lobaire) basée sur l'absence complète ou non de scissure interhémisphérique et le degré de séparation des hémisphères cérébraux. La fusion interhémisphérique médiane ou syntélencéphalie (cf. annexe 3 page 41) est la 4^{ème} forme d'HPE.

- **La forme alobaire** est la plus sévère. Elle est caractérisée par l'absence de scissure interhémisphérique, un ventricule unique du prosencéphale et une absence des structures de la ligne médiane. Les thalamus sont fusionnés sans troisième ventricule. Le ventricule unique est dilaté en position sus tentorielle et s'accompagne d'un « kyste dorsal » ou peut former un aspect d'holosphère (matériel cérébral recouvrant le ventricule unique même en zone occipitale).
- **La forme semi lobaire** comporte une scissure interhémisphérique plus ou moins développée depuis le pôle occipital délimitant un monoventricule avec 2 cornes occipitales. Les deux lobes frontaux sont fusionnés et hypoplasiques. Il y a une fusion partielle des thalamus et de l'hypothalamus et une ébauche de troisième ventricule.
- **Dans la forme lobaire**, la scissure est complète et la plaque corticale passe en pont entre les hémisphères. Les anomalies des structures basales sont présentes mais discrètes avec souvent une fusion partielle essentiellement des thalami ; le troisième ventricule est présent. Les bulbes olfactifs sont généralement présents. Les piliers du septum pellucidum ne sont jamais présents mais le corps calleux peut l'être. Celui-ci montre souvent de multiples anomalies dont une agénésie partielle antérieure.

- **La fusion interhémisphérique médiane ou syntélencéphalie** est caractérisée par une fusion dorsale des aires frontales postérieures et pariétales. Les vallées sylviennes sont verticalisées et se rejoignent sur la ligne médiane.

Il peut exister des anomalies du système nerveux central associées à l'HPE. La plus fréquente est une anomalie de fermeture du tube neural. Plus rarement, on peut observer des malformations viscérales touchant surtout les organes génitaux et le cœur.

Les malformations oculaires dépendent du degré de sévérité de la séparation des vésicules optiques : une cyclopie, une microphthalmie, un colobome ou un kyste colobomateux, une cataracte. La forme alobaire est associée dans 80% des cas à des anomalies faciales sévères (« la face prédit le cerveau » selon Demyer). Les anomalies faciales prédominent sur la ligne médiane. Les plus sévères associent cyclopie et probosci, un appendice médian pseudonasal surmontant la région oculaire. Les autres grandes anomalies sont l'ethmocéphalie (proboscis et hypotélorisme), la cébocéphalie (nez à narine unique et hypotélorisme), l'agénésie pré-maxillaire avec fente labiopalatine médiane. Un hypotélorisme et une incisive médiane unique constituent les anomalies les plus discrètes. Quelque soit la sévérité de l'anomalie cérébrale, la face peut être normale.

1.3 Epidémiologie

L'HPE est la malformation la plus fréquente du système nerveux central humain. Sa prévalence est de 1/250 produits de conception. Chez les enfants nés vivants, sa prévalence est estimée à 1/10 000 naissances, mais l'identification de formes minimales est certainement incomplète. L'HPE montre une prévalence identique dans toutes les populations humaines en dehors de l'Asie du Sud-Est où elle semble plus commune.

1.4 Etiologie

L'HPE est une pathologie multifactorielle dans laquelle différents facteurs génétiques ou environnementaux peuvent intervenir.

1.4.1- Les facteurs environnementaux

On distingue principalement les pathologies maternelles et les expositions maternelles.

a) Les pathologies maternelles

Le diabète maternel est un facteur prédisposant bien connu. Une HPE est diagnostiquée chez 1% des enfants de mères diabétiques soit 200 fois environ le risque de survenue de la population générale.

b) Les expositions maternelles

Certains traitements médicamenteux sont tératogènes et favorisent l'apparition d'une HPE comme les traitements antiépileptiques (carbazépine, valproate, phénytoïne, primidone), les statines et l'acide rétinoïque. La consommation d'alcool consommé lors du 1^{er} trimestre de grossesse est un facteur tératogène reconnu.

La supplémentation périconceptionnelle en acide folique constituerait un facteur protecteur.

1.4.2- Les facteurs génétiques

a) Anomalies cytogénétiques

Environ 25% à 50% des HPE sont observées dans de multiples anomalies de nombre ou de structure des chromosomes. Les anomalies chromosomiques de nombre (aneuploidies) comprennent la trisomie 13, la trisomie 18 et la triploïdie. L'HPE est observée chez environ 70% des personnes atteintes de trisomie 13, dont la prévalence à la naissance est de 1/5 000. Les HPE avec un caryotype normal ne peuvent pas être distinguées de celles avec un caryotype anormal sur la base de

l'anomalie cranio-faciale ou du sous-type de HPE ; cependant, les personnes atteintes d'HPE de cause chromosomique sont plus susceptibles d'avoir au moins une autre malformation.

Des anomalies chromosomiques de structure associées à l'HPE ont été rapportées pour la majorité des chromosomes, mais les plus fréquentes (en ordre décroissant) sont des délétions (del) ou des duplications (dup) impliquant diverses régions : (13q), del (18p), del (7) (q36), dup (3) (p24-pter), del (2) (p21) et del (21) (q22.3). Beaucoup de ces régions sont connues pour contenir des gènes associés à l'HPE non syndromique.

Certaines de ces anomalies, de très petite taille, non visibles sur le caryotype, sont appelées « Microremaniements chromosomiques ». Les puces à ADN (ACPA) ont permis d'identifier des variations du nombre de copies (CNV) jusqu'à 45% de tous les individus atteints d'HPE. Cette technique a remplacé le caryotype en première ligne dans la plupart des situations ; néanmoins, le caryotype conventionnel reste utile pour préciser une anomalie détectée en ACPA, pour détecter une translocation équilibrée ou pour confirmer un diagnostic reconnaissable, comme la trisomie 13.

b) Anomalies moléculaires

→ HPE syndromique :

Environ 18% à 25% des HPE sont dues à une mutation pathogène dans un gène causant une HPE syndromique. Au moins 25 syndromes différents dans lesquels l'HPE est présente occasionnellement ont été décrits ; la majorité de ces maladies sont rares.

Parmi les plus communes, citons les suivantes, classées par mode d'hérédité :

- Autosomique dominante :
 - Syndrome de Pallister-Hall [OMIM 146510]
 - Syndrome de Rubinstein-Taybi [OMIM 180849]
 - Syndrome de Kallmann [OMIM 147950]
 - Syndrome CHARGE [OMIM 214800]
 - Syndrome de Steinfeld [OMIM 184705]
 - Syndrome de Hartsfield [OMIM 615465]
- Autosomique récessive :
 - «Pseudotrisomie 13» [OMIM 264480] : d'autres signes fréquemment observés dans la trisomie 13, comme les défauts du cuir chevelu, les doigts se chevauchant et l'hypoplasie des ongles, ne sont généralement pas observés.
 - Syndrome de Smith-Lemli-Opitz [OMIM 270400]
 - Syndrome de Meckel [OMIM 249000] ou HYDROLETHALUS [OMIM 236680]
 - Syndrome Gênoa (avec craniosténose) [OMIM 601370]
 - Syndrome de Lambotte [OMIM 245552]
 - Fentes faciales et absence des membres supérieurs [OMIM 601357]
- Autosomique dominante ou multifactorielle (notamment embryopathies) :
 - Microtie-anotie [OMIM 600674] isolée ou avec d'autres malformations
 - Spectre HPE-agnathie

→ HPE non syndromiques

L'holoprosencéphalie présente une hétérogénéité génétique importante. Depuis 1996, date à laquelle le premier gène, *SHH* (*Sonic hedgehog*) a été identifié, 16 gènes ont été impliqués dans l'HPE. Les gènes sont répartis en 2 groupes : gènes « majeurs » impliqués dans plus de 1% des cas et des gènes « mineurs » pour lesquels des variations pathogènes sont retrouvées dans moins de 1%

des cas. Ces gènes appartiennent tous aux principales voies de signalisation orchestrant la formation du cerveau au cours du développement embryonnaire (voies SHH principalement, NODAL, FGF, NOTCH). SHH est une molécule qui diffuse selon un gradient de concentration dans le tube neural pour permettre la différenciation des structures ventrales cérébrales. La plupart des autres gènes sont impliqués dans la régulation de la concentration de SHH, dont l'expression est étroitement régulée au cours du développement du cerveau. A côté de la voie SHH, la voie de signalisation FGF est considérée comme une voie majeure impliquée dans cette pathologie.

Le NGS (séquençage haut débit) permet d'étudier simultanément plusieurs gènes potentiellement impliqués dans l'apparition de la pathologie. La classification des gènes de l'HPE a été récemment redéfinie : *SHH*, *ZIC2* et *SIX3* restent les gènes majeurs en termes de fréquence avec *GLI2*, suivis par *FGF8* et *FGFR1*.

Néanmoins, la recherche d'altérations dans les principaux gènes ne permet de mettre en évidence une anomalie que dans 30% des cas. Les larges panels de gènes, l'exome voire le génome, ont donc tout leur intérêt dans cette pathologie multigénique, où d'autres gènes restent encore à identifier.

L'étude familiale des mutations identifiées chez un proposant porteur d'une forme sévère a montré que la grande majorité d'entre elles étaient héritées d'un parent porteur d'une forme mineure ou totalement asymptomatique : 70% des mutations des gènes *SHH* et *SIX3* et 30% de celles de *ZIC2* sont héritées. Il existe donc une expressivité très variable et une pénétrance incomplète au sein d'une même famille. Les modèles animaux ont montré un mécanisme digénique : l'inactivation de deux gènes est souvent nécessaire pour donner un phénotype HPE de type cyclopie, alors que l'inactivation d'un seul gène dans ces modèles ne provoque pas d'HPE. Quelques cas de digénisme chez l'Homme sont également rapportés dans la littérature. Ces différents arguments plaident en faveur d'une transmission oligogénique de l'HPE. Grâce à l'utilisation du NGS, il est maintenant plus facile d'identifier ces cas de digénisme, voire trigénisme. Une étude récente a montré que 16% des mutations identifiées étaient associées avec une deuxième mutation (*SHH/DISP1*, *FGF8/FGFR1*, *FGF8/DLL1*, *DLL1/SHH*, *DISP1/DISP1*, *DISP1/SUFU*...) (5). Pour certaines familles, il existe une parfaite co-ségrégation des deux mutations avec la forme sévère de la pathologie, tandis que la présence d'une seule de ces mutations n'est associée qu'avec une forme mineure telle qu'une microcéphalie isolée.

Plusieurs modes de transmission existent donc pour l'HPE. Le mode autosomique dominant reste valable pour les mutations qui surviennent *de novo*. Dans les familles consanguines, le mode de transmission autosomique récessif de certaines mutations a été démontré (*STIL*). Cependant, dans la plupart des familles, il s'agit d'une hérédité multigénique voire multifactorielle, impliquant certains facteurs environnementaux. Ces facteurs d'environnement ajouteraient leurs effets à ceux des mutations et engendreraient une diminution de la concentration de SHH en-deçà d'une valeur critique, ou seuil, à partir de laquelle l'HPE apparaîtrait.

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, pour les professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des patients atteints d'holoprosencéphalie (HPE) et/ou d'une microforme d'HPE (sans anomalie cérébrale).

Ce PNDS permet donc d'identifier les prises en charges nécessaires à l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur entourage et également 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 cette prise en charge mais non habituellement remboursés.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'holoprosencéphalie et/ou d'une microforme HPE et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

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 : <http://www.has-sante.fr>).

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic d'holoprosencéphalie ou une microforme HPE pendant la période prénatale et/ou postnatale ?
- Quelles sont les différentes pathologies pouvant être présentes chez une personne atteinte d'holoprosencéphalie ou microforme HPE ? Quelles sont les complications qui peuvent apparaître lors du parcours de vie de la personne ? Comment identifier et prévenir si possible les problèmes qui se posent chez les patients ?
- Quelle est la stratégie du diagnostic étiologique chez les personnes suivies pour une holoprosencéphalie ou une microforme d'HPE ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique et la possibilité pour les patients d'avoir accès à un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) ?

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site Internet de chacune des filières et le site de l'HAS :

- AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org/>
- DéfiScience : <http://www.defiscience.fr/>

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau des centres de référence et de compétences mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2 page 32). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

→ Objectifs principaux (6)

- Confirmer le diagnostic,
- Rechercher d'éventuelles malformations associées,
- Dépister et prendre en charge les complications à court et long terme : endocrinienne, orale, ophtalmologique, neurologique...
- Prendre en charge sur le plan psychologique les enfants et leurs familles,
- Si nécessaire, proposer des soins palliatifs.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge des patients avec HPE est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier coordonnateur (habituellement généticien ou neuropédiatre).

Elle est assurée par les :

- Obstétriciens,
- Néonatalogistes,
- Généticiens,
- Neuropédiatres et neurologues
- Rééducateurs, médecins de médecine physique et réadaptation (MPR),
- Radiologues,
- Endocrino et gastro-entérologues pédiatres puis adultes
- Ophtalmologues,
- Chirurgiens pédiatres
- Chirurgiens-dentistes,
- Médecins généralistes,
- Equipes paramédicales : infirmières, puéricultrices, psychologues, orthophonistes, psychomotricien, kinésithérapeutes, diététiciens, ergothérapeutes,
- Assistantes sociales.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Dans les formes typiques et sévères, le diagnostic est le plus souvent réalisé en période prénatale.

En postnatal, il s'agit soit de formes diagnostiquées en prénatal dont les parents ont souhaité poursuivre la grossesse, soit le plus souvent de formes incomplètes ou de microformes.

Le diagnostic doit être confirmé par l'imagerie prénatale et postnatale (cf. annexe 4 page 42) pour différents exemples) ou par un examen anatomopathologique (autopsie).

3.3.1 - Diagnostic prénatal échographique

La plupart du temps le diagnostic est fait à l'échographie morphologique de 22 semaines d'aménorrhée (SA). Dans les formes alobaires, le diagnostic peut être précoce dès 12 SA.

→ Signes d'appel échographiques

Le diagnostic échographique repose sur l'association d'anomalies faciales et cérébrales :

a) Anomalies faciales

- Retrouvées dans 60% à 80% des cas selon les séries :
 - Cyclopie, Proboscis (seules vues à 12 SA),
 - Hypotélorisme avec diminution de la distance interorbitaire (DIO) ou du rapport DIO/BIP (<0,44 avant 28 SA),
 - Fente labiopalatine médiane.

b) Anomalies cérébrales

- Signes échographiques prénataux de l'**HPE allobaire** :
 - Absence de scissure inter hémisphérique,
 - Ventricule unique avec fusion des plexus choroïdes,
 - Fusion des thalami,
 - Microcéphalie ou macrocéphalie en cas de volumineux kyste dorsal,
- Signes échographiques prénataux de l'**HPE semilobaire** :
 - Ebauche de scissure interhémisphérique et de séparation des lobes pariétaux et occipitaux,
 - Aspect de monoventricule antérieur avec des cornes occipitales rudimentaires en postérieur avec possible sac dorsal à la face postérieure du V3,
 - Fusion partielle des thalami,
 - Kyste dorsal avec fusion thalamique,
 - Agénésie antérieure du corps calleux et aspect de pseudo corps calleux en postérieur.
- Signes échographiques prénataux de l'**HPE lobaire** :
 - L'absence de cavum du septum lucidum sur la coupe de référence de mesure du diamètre bipariétal (BIP) se traduit par une communication plus ou moins large des cornes frontales des ventricules latéraux. Les coupes coronales retrouvent un aspect carré du toit des cornes frontales,
 - La fusion des fornix a été décrite sous la forme d'une image hyperéchogène médiane au-dessus du V3,
 - Le trajet anormal de l'artère cérébrale antérieure en doppler couleur qui est refoulée et suit la table osseuse du crâne : c'est le signe du « serpent qui rampe sous la table osseuse »
 - La partie antérieure du corps calleux n'est pas identifiée mais sa partie postérieure est présente.

3.3.2 - Diagnostic prénatal et postnatal en IRM - cf. annexe 4 et 5

En cas de suspicion d'HPE pré ou postnatale, l'IRM cérébrale est l'examen de référence.

L'IRM présente un intérêt pour le diagnostic des formes lobaires et de la syntélencéphalie ou fusion interhémisphérique médiane (MIH) et dans les cas de formes semilobaires les moins sévères.

→ **Protocole** : séquences 3D T1, 3 plans T2 dont des coupes coronales T2 HR très antérieures, CISS 3D sur les voies visuelles, MRA, MRV.

- **HPE semi lobaires les moins sévères** :
 - Ebauche de scissure inter hémisphérique et de séparation des lobes pariétaux et occipitaux,
 - Aspect de monoventricule antérieur avec des cornes occipitales rudimentaires en postérieur avec possible sac dorsal à la face postérieure du V3,
 - Fusion partielle des thalami,
 - Kyste dorsal avec fusion thalamique,
 - Orientation très antérieure des vallées sylviennes.

- **HPE lobaire :**
 - Absence de clivage complet de la scissure inter hémisphérique avec fusion partielle des lobes frontaux qui sont plus développés : cet aspect est visualisé sur les coupes coronales antérieures +++,
 - Absence de clivage de l'hypothalamus (coupes coronales T1++),
 - Absence de cavum du septum pellucidum, qui est constante (coupes coronales T1++),
 - Fusion possible des noyaux caudés sur la ligne médiane (coupes axiales T1++),
 - Agénésie partielle antérieure du corps calleux notamment du genou et du rostre,
 - Arhinencéphalie avec absence de bulbes et de sillons olfactifs,
 - Les hippocampes, les cornes temporales et le V3 sont normaux.
- **Syntélencéphalie (MIH) :**
 - Fusion interhémisphérique médiane (frontale postérieure et pariétale antérieure)
 - Aspect très évocateur du corps calleux : il est « bosselé » avec présence d'un genu et d'un splenium mais d'une partie corporelle dysmorphique en regard de la fusion interhémisphérique médiane.
 - Les ventricules latéraux, le V3 et les noyaux gris sont normaux.
 - Aspect normal de l'artère cérébrale antérieure traduisant le clivage normal de la partie frontale des lobes frontaux.

3.3.3 - Apport complémentaire du scanner postnatal

Sont recherchés :

- La sténose des orifices piriformes,
- L'atrésie choanale,
- L'hypoplasie du canal optique,
- L'hypoplasie du sinus ethmoïdal.

3.4 Diagnostic différentiel

En imagerie, le diagnostic différentiel est multiple.

- Certaines formes d'HPE peuvent être à tort interprétées comme :
 - Une hydrocéphalie sévère (macrocéphalie, préservation de la faux). Penser au syndrome de Walker Warburg (lissencéphalie type II),
 - Une schizencéphalie bilatérale à lèvres larges,
 - Une agénésie du corps calleux avec kyste interhémisphérique : le tissu cérébral est refoulé latéralement et non en antérieur,
 - Une hydranencéphalie : le tissu cérébral correspond au parenchyme vascularisé par l'artère cérébrale postérieure,
 - Autres anomalies du spectre de l'HPE : dysplasie septo-optique.
- Les diagnostics différentiels de la syntélencéphalie sont :
 - HPE classique,
 - Schizencéphalie bilatérale à larges lèvres (les fentes communiquent avec les ventricules),
 - Polymicrogyrie périssylvienne bilatérale (il n'y a pas de fusion inter hémisphérique).

3.5 Bilan étiologique et Conseil génétique

3.5.1 - Bilan étiologique

Il est indispensable de proposer un bilan étiologique qui permettra notamment de préciser le conseil génétique, auprès d'un généticien dans un centre de référence ou de compétence.

Celui-ci comprend :

- **Un interrogatoire ciblé** sur la consommation de substances tératogènes en début de grossesse :
 - alcool,
 - médicaments (antiépileptiques, acide rétinoïque, statines, salicylés).
- **Une recherche de diabète maternel,**
- **Une recherche d'un syndrome spécifique** par l'examen clinique et la recherche d'autres malformations. Par exemple, l'association d'une dysmorphie faciale avec narines antéversées, d'un RCIU, et d'une syndactylie 2-3 bilatérale orientera vers un syndrome de Smith-Lemli-Opitz de transmission autosomique récessive.
- **Un examen des apparentés avec recherche de microforme** : hypotélorisme, incisive centrale maxillaire médiane unique, microcéphalie, anomalie du palais, fente labio-palatine, colobome.... L'IRM cérébrale des parents n'est pas préconisée en l'absence de signe clinique évocateur de microforme,
- **Une analyse chromosomique** :
 - En l'absence de caryotype fœtal, un caryotype standard lorsque le phénotype évoque d'emblée une trisomie 13, une trisomie 18 ou une triploïdie
 - Une ACPA en première intention à la recherche de micro-remaniements (estimés de l'ordre de 25 %, surtout dans les formes sévères et chez le fœtus) : les causes chromosomiques correspondraient à 24-45% des HPE, essentiellement en cas de diagnostic prénatal ou de forme syndromique,
 - Si l'enfant a déjà bénéficié d'une ACPA anténatale, il convient de se rapprocher du laboratoire de cytogénétique. L'ACPA anténatale filtre souvent les anomalies supérieures à 1 Mégabase. Selon la technique utilisée, l'ACPA prénatal peut être réanalysée afin de détecter des remaniements plus petits, ou être répétée.
- Si la recherche de remaniements génomiques par ACPA est négative, il est recommandé de proposer un séquençage des gènes impliqués dans l'HPE par une approche de nouvelle génération (NGS) ciblée sur les principaux gènes connus et de plus en plus élargie à une analyse pangénomique de l'exome, complétée d'un dosage génique par MLPA pour rechercher des anomalies quantitatives, délétions ou duplications géniques trop petites pour être détectées par l'ACPA.

A noter que, même en cas d'identification d'une mutation dans l'un des principaux gènes, l'étude des autres gènes et une ACPA se justifient aussi compte-tenu de la possible survenue dans cette pathologie de deux événements moléculaires (cf. annexe 6 page 48) pour la stratégie actuelle du diagnostic génétique).

3.5.2 - Conseil génétique et stratégie prénatale

Le conseil génétique (risque de récurrence) dépend donc de l'étiologie. En conséquence, la stratégie prénatale varie considérablement selon les familles et doit être discutée avec le couple en consultation de génétique en amont de toute nouvelle grossesse.

Dans les causes chromosomiques, le risque de récurrence dépend du type d'anomalie chromosomique identifiée. Généralement, il s'agit d'anomalies sporadiques, non héritées des parents, avec un risque

de récurrence inférieur à 1% (ce risque résiduel s'explique par le fait qu'une anomalie en mosaïque dans la lignée germinale d'un parent ne peut jamais être exclue).

En cas de mutation dans un gène d'HPE (isolé ou syndromique), le risque de récurrence dépend du mode de transmission habituel du phénotype (dominant, récessif ou lié au chromosome X).

Dans tous les cas, l'analyse génétique des deux parents est indispensable :

- Pour les formes dominantes où la mutation dans un gène majeur est survenue *de novo*, ce risque de récurrence est inférieur à 1% (ce risque résiduel s'explique par le fait qu'une anomalie en mosaïque dans la lignée germinale d'un parent ne peut jamais être exclue).
- Pour les formes dominantes où la mutation héritée de l'un des parents asymptomatiques ou présentant une microforme, le risque de transmission de la mutation est de 50% mais avec une expressivité intra et inter-familiale variable et une pénétrance incomplète. Le risque global de forme sévère ou microforme chez un enfant est, dans ce cas, généralement estimé entre 29 et 35%.
- Pour les formes récessives (habituellement syndromiques), le risque de récurrence est de 25%.

En l'absence d'anomalie génétique identifiée, le conseil génétique est plus délicat. Si l'un des parents présente une microforme, ce risque paraît relativement élevé sans qu'il soit possible de donner un chiffre. Si l'examen des parents est normal, le risque est généralement estimé aux environs de 13%.

Pour les formes isolées d'HPE, du fait d'un déterminisme génétique complexe, de la pénétrance incomplète, de l'expressivité variable rendant compte de la diversité des symptômes et des conséquences variables sur le neuro-développement notamment, le diagnostic prénatal de l'HPE doit être fondé avant tout sur le dépistage morphologique des malformations du pôle céphalique par imagerie fœtale et éventuellement sur le diagnostic moléculaire s'il est disponible.

Pour les formes syndromiques (comme le syndrome de Smith-Lemli-Opitz par exemple), le diagnostic prénatal peut se limiter au diagnostic moléculaire s'il est disponible puisque le pronostic développemental ne dépend pas seulement de la morphologie cérébrale.

Dans l'HPE isolée, l'imagerie (échographie + IRM cérébrale fœtale) reste la référence en prénatal.

3.6 Evaluation de la sévérité, extension de la maladie et recherche de comorbidités (7)

3.6.1 - Croissance et endocrinologie

Les anomalies endocriniennes sont à rechercher car la malformation de la ligne médiane peut affecter l'hypothalamus et l'hypophyse.

En l'absence de prise en charge, les pathologies endocriniennes peuvent avoir des conséquences irréversibles, telle que :

- Prise de poids insuffisante et déshydratation sévère en cas d'hyponatrémie neurogène,
- Déficit statural sévère en cas d'insuffisance somatotrope,
- Déficience intellectuelle en cas d'insuffisance thyroïdienne,
- Absence de développement pubertaire et infertilité en cas d'insuffisance gonadotrope,
- Hypoglycémies voire décès en cas d'insuffisance corticotrope.

Ces affections nécessitent une prise en charge pédiatrique mais également à l'âge adulte.

→ Évaluation hormonale hypothalamo-hypophysaire

a) Diagnostic à la naissance et/ou les premiers mois de vie

Le poids et la taille à la naissance sont le plus souvent dans les limites de la normale mais certains enfants naissent avec un petit poids et/ou une petite taille pour l'âge gestationnel.

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est une insuffisance post-hypophysaire ou anomalie de la régulation de la sécrétion d'ADH en relation avec un trouble des osmorécepteurs, responsable d'hyponatrémie neurogène avec sensation de soif perturbée ou absente, l'atteinte antehypophysaire étant plus rare. L'hyponatrémie neurogène doit être recherchée de manière systématique. Elle peut se révéler en période néonatale ou être diagnostiquée lors des premiers mois de vie. Le diagnostic doit être évoqué devant l'absence de prise pondérale, voire la perte de poids, une déshydratation, un pic fébrile inexpliqué. La polyurie n'est pas constante et n'est pas facile à quantifier à cet âge. Elle peut être masquée par une insuffisance corticotrope associée. Le dysfonctionnement hypothalamique peut aussi être associé à la présence d'apnées avec hypoventilation centrale, instabilité thermique avec épisodes d'hypo et d'hyperthermie, irritabilité, léthargie, bradycardie.

L'insuffisance antehypophysaire peut se révéler par des épisodes d'hypoglycémies potentiellement sévères (malaise, convulsion, perte de connaissance, coma) et/ou un retard statural avec ralentissement de la vitesse de croissance. Chez le garçon, elle peut être associée à une cryptorchidie uni ou bilatérale et/ou un micropénis, voire un défaut de virilisation plus ou moins important (hypospadias). Elle peut aussi être diagnostiquée en raison de son association avec une malformation de la ligne médiane type fente labiale, palatine, incisive centrale maxillaire médiane unique, sténose des orifices piriformes.... Elle est le plus souvent multiple avec insuffisance somatotrope, thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope.

Une exploration endocrinienne doit être réalisée au cours des premières semaines de vie. Elle comprend au minimum :

- Le dépistage et la recherche d'hypoglycémies (cycle sur 24h),
- L'ionogramme sanguin (recherche d'une hyponatrémie qui peut traduire une hyponatrémie neurogène),
- Le dosage de la cortisolémie du matin entre 8 et 9 h (possible insuffisance corticotrope),
- La mesure de la concentration sérique d'IGF-I (taux abaissé reflétant le déficit somatotrope),
- Le dosage des hormones thyroïdiennes (taux abaissés des hormones thyroïdiennes libres, T4l, T3l avec TSH normale, abaissée ou discrètement élevée – entre 6 et 10 mUI/l – en cas de déficit hypothalamique),

- L'évaluation de l'axe gonadotrope (chez le garçon testostéronémie, dans les deux sexes mesure des gonadotrophines de base et après stimulation lors du test au LHRH réalisé lors des 3-4 premiers mois de vie pendant la phase de minipuberté),
- L'IRM hypothalamo-hypophysaire permet de diagnostiquer une post-hypophyse ectopique éventuellement associé à la malformation cérébrale.

L'étude d'un dysfonctionnement hypothalamique comprend aussi la recherche et l'évaluation d'un trouble respiratoire, du sommeil, d'une instabilité thermique avec fièvre inexplicée.

b) Diagnostic fait dans l'enfance

Dépistage d'un retard de croissance et évaluation hormonale hypophysaire dans un service spécialisé comprenant au minimum :

- Le dépistage d'hypoglycémies (cycle sur 24h),
- L'ionogramme sanguin,
- Le dosage de la cortisolémie du matin entre 8 et 9h,
- La mesure de la concentration sérique d'IGF-I (à interpréter en fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire : taux abaissé reflétant le déficit somatotrope),
- Le dosage des hormones thyroïdiennes (taux abaissés des hormones thyroïdiennes libres, T4l, T3l avec TSH normale, abaissée ou discrètement élevée – entre 6 et 10 mUI/l),
- La prolactinémie (augmentée en cas de dysfonctionnement hypothalamique),
- Une évaluation du développement pubertaire et de l'axe gonadotrope au moment de l'âge pubertaire,
- L'IRM hypothalamo-hypophysaire permet de diagnostiquer une post-hypophyse ectopique éventuellement associé à la malformation cérébrale.

L'étude d'un dysfonctionnement hypothalamique comprend aussi la recherche et l'évaluation d'un trouble respiratoire, du sommeil, d'une instabilité thermique avec fièvre inexplicée.

3.6.2 - Gastroentérologie et nutrition

Les enfants présentant une HPE ont souvent des troubles digestifs non spécifiques mais fréquemment rencontrés en situation de handicap neurologique, notamment :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO),
- Constipation,
- Troubles de la déglutition.

Ces troubles, essentiellement moteurs, pourraient être liés à un défaut de régulation du système nerveux intrinsèque.

Les troubles de l'oralité, en particulier les troubles de la déglutition, sont plus fréquents chez les enfants ayant un retard psychomoteur très sévère comme dans les formes alobaires et semilobaires. De plus, les malformations bucco-faciales, telles que les fentes labiales et/ou palatines et la sténose congénitale des sinus piriformes, contribuent également aux troubles de l'alimentation.

D'une manière générale, il n'y a pas de malformation associée du tube digestif.

Les données de la littérature concernent plus des données générales sur la prise en charge des enfants au handicap neurologique lourd sans spécificité propre à l'HPE.

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) n'a été rattachée que récemment au spectre HPE. L'analyse d'une grande cohorte HPE non syndromique pédiatrique et adulte a révélé une association significative entre HPE et stéatose hépatique indépendante de la sévérité de la malformation

cérébrale, des caractéristiques démographiques, de l'obésité ou d'autres facteurs hépatotoxiques associés à la NASH.

3.6.3 - Neuropédiatrie – Neuropsychologie

Les patients ayant une HPE présentent systématiquement un retard de développement. Les enfants atteints d'HPE peuvent développer certaines compétences, mais pas celles correspondant aux étapes importantes dans le développement classique des enfants. La plupart d'entre eux ont une déficience motrice sévère et un langage expressif très pauvre. La sévérité de ce retard neurocognitif semble être corrélée à la gravité de leurs malformations cérébrales, en particulier au degré de non-séparation de leurs hémisphères cérébraux.

Il existe un *continuum* de sévérité dans les HPE. L'utilisation des 4 catégories n'est pas toujours adaptée pour décrire le développement psychomoteur et cognitif.

a) Retard du développement psycho-moteur

Un retard du développement psychomoteur est présent quasiment chez tous les enfants porteurs d'une HPE conduisant à un trouble du développement intellectuel (TDI) variable (de profond à modéré) en dehors des microformes où les capacités cognitives peuvent être préservées.

Dans les formes les plus sévères, les enfants qui survivent peuvent cependant acquérir certaines aptitudes psychomotrices.

Dans les formes alobaires, les enfants peuvent réagir aux stimulations sonores et visuelles (lorsqu'il n'existe pas de malformation ophtalmologique sévère ou d'autre trouble sensoriel), mais ne développent pas la capacité à se tenir assis de manière autonome, ou acquérir un langage oral. Ils peuvent se concentrer sur des objets et les suivre des yeux. Certains enfants peuvent se concentrer sur les visages et répondre aux expressions faciales.

Pour les enfants porteurs d'une HPE semi-lobaire, le développement psychomoteur est très variable avec, au premier plan, des difficultés motrices et un langage souvent limité à quelques mots. Certains progressent très peu dans leur développement, tandis que d'autres montrent un meilleur développement cognitif, en particulier concernant le langage réceptif et les expressions faciales. En effet, certains peuvent développer des compétences linguistiques réceptives bien que le développement de la parole soit généralement limité par d'importantes déficiences motrices. Ils peuvent, par exemple, communiquer en utilisant un mode verbal (phrases courtes, association de mots ou des approximations de mots), par des mouvements oculaires ou le regard et d'autres systèmes de communications non verbales (ex : système de communication augmentative).

Pour les formes lobaires, les enfants ont un développement bien meilleur avec, dans la moitié des cas, l'acquisition de la marche autonome ou assistée, d'une bonne motricité des mains et d'un langage avec de simples mots ou phrases.

Les patients avec MIH ont tendance à avoir un meilleur développement psychomoteur que les patients avec formes lobaires. Ils ont aussi des compétences plus avancées sur le plan de l'expression verbale, certains pouvant, par exemple, produire des phrases de 3 à 5 mots.

b) Hydrocéphalie

Environ 1/6 des enfants porteurs d'HPE développent une hydrocéphalie nécessitant la pose d'une dérivation du liquide céphalo-rachidien. L'hydrocéphalie est favorisée par la non-division des thalami et la présence d'un kyste dorsal. Les formes alobaires sont plus pourvoyeuses d'hydrocéphalie que les autres formes.

Trois quart des enfants avec une HPE classique ont une microcéphalie alors que seulement la moitié des patients avec une MIH ont une microcéphalie.

Ainsi, si un enfant avec un HPE classique n'a pas de microcéphalie, il est nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale à la recherche d'une hydrocéphalie.

c) Epilepsie

Il s'agit d'une complication relativement fréquente dans l'HPE. La moitié des enfants atteints d'HPE semi-lobaire présenteront au moins une crise épileptique dans leur vie. La moitié d'entre eux vont évoluer vers une épilepsie pharmacorésistante. Le type de crises épileptiques est varié avec une prédominance de crises partielles secondairement généralisées.

Les anomalies à l'EEG (électroencéphalogramme) sont variées à type d'ondes lentes et de rythmes rapides, ou encore de décharges de pointes et ondes lentes. Cette activité épileptiforme n'est pas corrélée avec l'apparition de l'épilepsie, et donc n'est pas prédictive de sa survenue.

d) Troubles moteurs

Des anomalies du tonus et de la coordination existent dans toutes les formes d'HPE avec une sévérité moindre dans les formes lobaires ou MIH.

Il s'agit principalement de troubles du tonus (hypotonie, dystonie, spasticité) et des mouvements anormaux qui varient en fonction du type d'HPE. Les patients du groupe de MIH ont principalement des problèmes de tonus, d'hypotonie et de spasticité et peu de troubles du mouvement.

La majorité des enfants avec une HPE classique ont une dystonie touchant surtout les membres supérieurs et une spasticité touchant les membres inférieurs. Dans les formes lobaires, on observe également une hypertonie et une spasticité des membres inférieurs et une dystonie des membres supérieurs, d'intensité variable sensible aux stimuli de l'environnement et à l'excitation.

Une échelle a été créée par le « Carter Center » (en anglais, non traduite) afin de mettre de côté les troubles moteurs et du langage expressif lors de l'évaluation neurocognitive des patients. Bien que cette échelle ne soit pas standardisée, elle permet une évaluation de l'évolution des compétences des patients par rapport à eux-mêmes et une meilleure compréhension de leurs capacités et de leur trajectoire développementale. Cette échelle a pu montrer l'existence de compétences sociales (engagement social) et des capacités d'attention visuelles. Ces domaines sont une « force » chez ces patients. Cette échelle paraît la plus adaptée pour évaluer les enfants. Elle correspond à un âge de développement de 18 à 24 mois.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes, en particulier optimiser l'état d'hydratation, la prise de poids, la croissance staturale, le développement global et prendre en charge les hypoglycémies éventuelles et l'hypogonadisme au moment de la puberté.
- Prévenir les situations d'urgence somatiques en optimisant la formation et l'éducation des familles sur la surveillance du poids et la prévention des complications (hyponatrémie, hypoglycémie, convulsions, insuffisance surrénale).
- Prendre en charge les troubles de la déglutition et lutter contre les carences nutritionnelles.

- Dépister, prévenir et lutter contre les conséquences neurologiques (épilepsie...), sensorielles, orthopédiques et les complications douloureuses.
- Favoriser l'éveil de l'enfant, l'autonomie et l'épanouissement de la personne porteuse d'une HPE ou d'une anomalie du spectre associé dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Compte tenu d'une atteinte pluri-organe et d'un développement conduisant souvent à un poly-handicap, l'holoprosencéphalie justifie la demande d'une inscription en affection longue durée (ALD 9) et la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- Pédiatre ou médecin généraliste
- Pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte
- Pédiatre gastroentérologue, gastroentérologue d'adulte
- Neuropédiatre et neurologue d'adulte si complications
- Médecin d'un service de médecine physique et réadaptation
- Généticien
- Ophtalmologue
- Chirurgien dentiste
- Chirurgien pédiatre
- Infirmière d'éducation thérapeutique
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Orthoptiste
- Psychologue
- Diététicienne
- Assistante sociale

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 - Croissance et endocrinologie

a) Traitement de l'hyponatrémie neurogène

Il faut insister sur l'importance d'une hydratation correcte. La prise en charge repose sur l'hydratation contrôlée (nécessaire en raison de l'absence de sensation de soif et de la déshydratation chronique). L'administration de faibles doses de DDAVP (deamino arginine vasopressin *ou* Desmopressine) est le plus souvent nécessaire car la reprise d'une hydratation correcte bloque la sécrétion de l'hormone antidiurétique ; ce qui déclenche une polyurie. En parallèle, il est recommandé de former la famille à reconnaître les signes de surdosage (avec le risque d'hyponatrémie), devant une modification du comportement, une agitation, une prise de poids, des œdèmes, des convulsions, voire un état de mal convulsif.

b) Traitement par hydrocortisone

Le traitement par hydrocortisone (comprimés à 10 mg) est indiqué à la dose de 8 à 20 mg/m²/j en 2 ou 3 prises quotidiennes. Ce traitement est ajusté (doublé voire triplé avec fractionnement des doses en 3 à 4 prises par jour) en cas d'augmentation des besoins (infection, stress) et utilisé par voie parentérale (hémisuccinate d'hydrocortisone) en cas d'intolérance digestive ou d'intervention chirurgicale. Il peut aussi être utilisé par voie sous cutanée. Les parents doivent être formés aux

techniques d'injection par voie sous cutanée en cas d'urgence. Dans certains cas, un diabète insipide peut être démasqué lors de l'instauration du traitement par l'hydrocortisone.

En cas d'insuffisance corticotrope, remise de la carte de soins d'urgence de l'insuffisance surrénale (disponible au sein des centres de référence/compétence et/ou de l'association surrénales).

c) Traitement par hormone de croissance (GH) en cas d'insuffisance somatotrope

Le traitement par hormone de croissance biosynthétique comprend une injection sous-cutanée quotidienne (0,025 à 0,035 mg/kg par jour). Les bénéfices potentiels sont chez l'enfant d'assurer une croissance normale, le développement d'une composition corporelle satisfaisante (masse musculaire et adipeuse, minéralisation osseuse) et d'éviter les complications métaboliques potentielles liées à l'insuffisance somatotrope sévère (hypoglycémies).

L'information des familles sur le traitement par GH inclue les bénéfices et les risques du traitement et l'importance de l'évaluation clinique régulière : poids, taille, indice de masse corporelle, composition corporelle (si possible par DEXA au moment de l'adolescence), stade pubertaire, tolérance locale et générale, scoliose, tous les 6-12 mois, mesure de l'IGF-I et âge osseux réguliers.

L'arrêt du traitement est généralement réalisé lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 3 cm par an au moment de la fin de la puberté. Cette période correspond à la soudure presque complète des cartilages de conjugaison, soit à une maturation osseuse égale ou supérieure à 16 ans chez le garçon et à 14 ans chez la fille

Une re-évaluation de la fonction somatotrope peut être justifiée en fin de croissance lorsqu'une insuffisance somatotrope isolée a été diagnostiquée pendant l'enfance car une insuffisance somatotrope isolée pourrait, dans de rares cas, ne plus être retrouvée à l'âge adulte.

d) Traitement par les hormones thyroïdiennes

Le traitement par la Levothyroxine (comprimés de Lévothyrox ou L-Thyroxine Henning, soluté de L-Thyroxine chez le nouveau-né) permet de traiter l'hypothyroïdie. Il s'agit le plus souvent d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamique avec une TSH basse, normale ou légèrement élevée avec des taux de T4L abaissés. Il est nécessaire dans ce cas de se référer aux valeurs des concentrations sériques de T4L pour le diagnostic et l'adaptation du traitement avec une surveillance biologique tous les 3 à 12 mois. La solution aqueuse en gouttes est utilisée de préférence chez le nourrisson. Les doses utilisées varient de 3 à 6 µg/kg/j en fonction de l'âge, en une prise quotidienne.

e) Traitement par les stéroïdes sexuels

Le traitement par les stéroïdes sexuels pour l'induction, la poursuite et le maintien de la puberté est recommandé. L'hypogonadisme est central (hypothalamique) dans les deux sexes. Il nécessite l'utilisation de faibles doses de stéroïdes sexuels pour l'induction de la puberté ($1/10^{\text{ème}}$ de la dose substitutive adulte) et l'augmentation progressive des doses (testostérone retard chez le garçon et oestrogènes [voie orale 17β -œstradiol ou percutanée] puis oestro progestatifs chez la fille) puis le traitement substitutif à vie dans les deux sexes. Le traitement par les gonadotrophines chorioniques, afin de reproduire la mini puberté du nourrisson, peut être discuté dans certains cas avec pour objectif de préserver potentiellement la fertilité ultérieure.

f) Les autres prises en charge

- Troubles respiratoires du sommeil : la persistance des troubles respiratoires nécessite la mise en place d'une assistance respiratoire qui doit être surveillée par un spécialiste au minimum tous les 6 mois.
- Diététique : la prise en charge des troubles éventuels de la succion a pour objectif une prise pondérale satisfaisante et peut faire appel à une adaptation calorique et/ou à une complémentation par sonde nasogastrique. L'apport calorique chez le nourrisson doit être adapté en fonction de la prise de poids et de la courbe de corpulence.

Dans les cas d'alimentation par sonde nasogastrique exclusive, la stimulation oro-bucco-faciale doit être renforcée en parallèle.

- Éducation thérapeutique (cf. chapitre 4.4)

L'éducation de l'entourage, l'accompagnement familial sont indispensables et plus tard, du patient lui-même.

g) Situations nécessitant une prise en charge en urgence

- Complications hydroélectrolytiques aiguës, hypoglycémies : de rares épisodes d'hyponatrémie de dilution peuvent se manifester par un changement brutal du comportement, prise de poids, oedèmes, perte de contact, des troubles de la conscience et des troubles digestifs (nausées, vomissements) justifiant un ionogramme sanguin en urgence et l'arrêt transitoire du traitement par le DDAVP.
Toute modification du comportement doit aussi faire suspecter une hypoglycémie, une insuffisance surrénale.
- Complications hypothalamiques : le dysfonctionnement hypothalamique peut perturber la thermorégulation et la sensation de soif. Une température normale peut être possible en cas d'infection même grave. La prévention du risque de déshydratation, notamment, en cas de gastro-entérite, de fièvre, ou de forte chaleur, doit faire proposer des apports hydroélectrolytiques contrôlés (sensation de soif faible et inadaptée).

4.3.2 - Gastroentérologie et nutrition

a) Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le RGO peut être objectivé par les moyens habituels (pH-métrie œsophagienne, endoscopie, etc.), en collaboration avec un gastro-entérologue pédiatre. Le traitement médicamenteux repose sur les médicaments anti-sécrétoires (IPP, antiH2).

Les médicaments pro-kinétiques (métoclopramide, érythromycine) ne sont plus recommandés du fait de leurs risques d'effets secondaires. En cas d'échec du traitement médical, le recours à la chirurgie peut être nécessaire (Nissen), éventuellement combinée à une gastrostomie.

b) Constipation

Elle n'a pas de spécificité et ne nécessite pas d'exploration complémentaire. Le traitement repose sur les recommandations nutritionnelles habituelles (hydratation suffisante, apport de fibres, en particulier en situation de dépendance de nutrition entérale). Le traitement médicamenteux repose surtout sur les laxatifs osmotiques (Macrogol), à utiliser aux doses nécessaires à l'obtention de selles normales ou molles, afin d'éviter la constitution de fécalomes.

c) Troubles de la déglutition – prise en charge nutritionnelle

Du fait du handicap neurologique, éventuellement associé à une malformation oro-faciale (fente labio-palatine) les difficultés nutritionnelles sont fréquentes et le risque de fausses routes peut entraîner des infections respiratoires répétées.

Une rééducation multi-disciplinaire de l'oralité peut être proposée en cas de troubles de la déglutition pour retarder ou éviter, selon la gravité des troubles, le recours à des techniques de nutrition artificielle (nutrition entérale).

Les indications à la pose d'un dispositif de nutrition entérale ne sont pas spécifiques à l'HPE :

- Impossibilité de maintenir un état nutritionnel suffisant par une alimentation orale exclusive,
- Trouble de succion/déglutition entraînant des fausses-routes lors de l'alimentation orale,
- Prise alimentaire anormalement longue.

En cas de nutrition entérale, la mise en place d'une gastrostomie par voie endoscopique est le plus souvent nécessaire, d'emblée ou après une période de nutrition entérale sur sonde naso-gastrique. La décision de mise en place de gastrostomie doit s'associer, comme dans toute situation de handicap profond, à une évaluation du RGO et de la nécessité éventuelle de combiner une intervention de Nissen avec une gastrostomie chirurgicale.

4.3.3 - Médecine physique et réadaptation et neuropédiatrie

Après une évaluation fonctionnelle du handicap, la prise en charge en médecine physique et réadaptation doit tenir compte de la grande variabilité des anomalies du tonus musculaire, du degré d'autonomie et de mobilité et de la présence d'une symptomatologie neurologique (spasticité, épilepsie...). En cas de suspicion d'épilepsie, la réalisation d'un EEG devrait être proposée très facilement.

De façon non spécifique à l'HPE, mais orientée en fonction des éléments observés propres à chaque personne, et dans le cadre d'un projet individualisé, la prise en charge devra faire intervenir les professionnels suivants : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue.

La prise en charge multidisciplinaire s'attachera notamment à :

- Lutter contre la spasticité par la kinésithérapie, les injections de toxine botulique voire la chirurgie orthopédique,
- Développer des outils de communication orale ou non verbale (signes, images...),
- Prévenir la dégradation de l'outil corporel (appareillages, mobilisation...),
- Favoriser les soins psycho-éducatifs avec des stimulations sensitivomotrices et sensorielles.

Lorsqu'elle est possible, en fonction de la sévérité du TDI, une scolarisation en milieu ordinaire avec une AVS, en ULIS ou IME est souhaitable.

Un soutien psychologique de l'enfant et de sa famille est à évoquer systématiquement.

4.3.4 Odontologie

De nombreux signes oro-faciaux accompagnent l'HPE, parmi lesquels l'Incisive Centrale Maxillaire Médiane Unique (ICMMU) est le plus fréquent.

La prise en charge odontologique de l'ICMMU entre dans le cadre d'une prise en charge générale de l'enfant. Elle peut consister en l'extraction de celle-ci ou en une prise en charge orthodontique visant à créer l'espace pour la mise en place d'une prothèse transitoire et plus tard d'un implant.

4.3.5 Ophtalmologie

Les atteintes ophtalmologiques de l'holoprosencéphalie sont très variables selon la forme exprimée. Cela va de la cyclopie ou la synophtalmie dans la forme alobaire jusqu'à des formes mineures avec un simple hypotélorisme associé ou non à un colobome (qui correspond à une anomalie de développement du cristallin, de l'iris, de la choroïde ou de la rétine provenant d'un défaut de la fermeture de la fente embryonnaire).

Du dépistage précoce de ces anomalies dépend l'avenir visuel de l'enfant.

a) Les signes cliniques ophtalmologiques

- Signes visibles - assez typiques et simples à repérer :
 - La cyclopie et la synophtalmie, forme la plus grave se voit dès la naissance.
 - La microophtalmie avec microcornée est fréquente.
 - Le colobome uvéal (manque irien le plus souvent en inférieur) se voit également dès la

naissance.

- L'hypotélorisme et plus rarement l'hyptélorisme existe très souvent dans les formes mineures,
- Signes déterminés uniquement après un examen ophtalmologique :
 - Chez les enfants microphthalmes, peut s'associer une chambre antérieure étroite générant des hypertonies avec glaucome nécessitant un traitement spécifique médicamenteux voire chirurgical et un suivi régulier (pour éviter les anomalies du champ visuel qui peut se réduire et aboutir à terme à une atrophie optique).
 - Plus rarement ont été décrites des cataractes congénitales : nécessité de les prendre en charge et d'évaluer les possibilités thérapeutiques (médicales et/ou chirurgicales).
 - Des colobomes choriorétiniens et papillaires peuvent être mis en évidence lors de l'examen du fond d'œil.

b) Les signes extra-oculaires

Ils sont également fréquents. Le strabisme est le plus souvent divergent mais également convergent. La paralysie congénitale de la IV^{ème} paire crânienne est décrite. Le strabisme nécessite une prise en charge spécifique.

Le port de la correction optique totale en permanence et la mise en place d'une rééducation active avec pénalisation, au besoin, doit être faite dès le diagnostic posé. Cette rééducation est essentielle dès la toute petite enfance pour éviter l'amblyopie définitive.

Une fois l'acuité maximale obtenue, une chirurgie peut être proposée.

Le ptosis est un signe plus rare. S'il s'associe à une amblyopie de déprivation une chirurgie peut être proposée.

A tous ces signes ophtalmologiques purs peuvent également s'associer des difficultés visuelles voire des cécités d'origine corticale.

Dans ces formes, les enfants ont souvent malgré une correction optique adaptée, une acuité visuelle très inférieure à la norme ; très souvent associée à un nystagmus. Dans ces cas-là, il est important de les orienter vers des centres référents basse vision.

4.4 Éducation thérapeutique et modes de vie

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi à un patient devenu adulte. Elle fait partie intégrante de la prise en charge globale de la maladie. L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les informations données concernent l'explication du diagnostic, ses répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille, les conséquences médicales possibles du diagnostic d'HPE chez la personne atteinte et la planification de la prise en charge.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient. Les intervenants ne sont pas toujours les mêmes à chaque âge de la vie, d'où l'importance d'une équipe « pivot » qui doit assurer la continuité de la prise en charge tout au long de la vie du patient.

Les centres de référence et de compétences peuvent assurer et/ou coordonner cette prise en charge et la surveillance régulière du patient en relation avec les professionnels de proximité (pédiatre, médecin généraliste, médecins et professionnels des établissements médico-sociaux, paramédicaux de proximité, ...).

4.5 Recours aux associations de patients

Des associations de personnes malades peuvent être impliquées.

Il n'y a pas en France d'association spécifique pour l'HPE, mais les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- Alliance Maladies Rares (<http://www.alliance-maladies-rares.org/>)
- UNAPEI - Union Nationale de parents, de personnes handicapées mentales et de leurs amis (<http://www.unapei.org/>) Association Départementale d'Amis et de Parents d'Enfants Inadaptés, (ADAPEI) dans chaque département
- E-F - Epilepsie-France (<http://www.epilepsie-france.com/>)
- Groupe de discussion sur Internet : holoprosencephalie@yahoogroupes.fr

Un contact avec les associations doit être systématiquement proposé à la famille. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières AnDDI-Rares, DéfiScience et Firendo (Voir la liste des Associations qui peuvent être impliquées dans l'aide aux familles et dans les coopérations avec les professionnels et les centres de prise en charge).

Des informations généralistes autour des maladies rares et de leurs associations peuvent être délivrées par :

- Orphanet : www.orpha.net/
- Maladies Rares Info Services : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

5 Suivi des enfants et des adultes

5.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes,
- Adapter l'éducation thérapeutique des familles et de l'entourage à l'évolution propre du patient et de l'environnement,
- Evaluer l'évolution du patient, l'efficacité des différentes prises en charge afin de les optimiser et de les adapter.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les mêmes professionnels cités précédemment (cf. chapitre 4.2)

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 - Modalités

- Les nourrissons doivent être suivis tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois. Si possible au sein des centres de référence ou de compétence, ou par des médecins experts connaissant bien le syndrome et en relation avec les centres de compétence/référence. Après la première année, le suivi dans ces centres est au minimum semestriel en l'absence d'événement particulier et ceci tout au long de la vie.
- Les patients doivent être suivis par un spécialiste adapté à l'âge du patient (endocrinologue, neurologue, ophtalmologue...).
- Le médecin généraliste traite les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse), en relation avec l'endocrinologue.
- Selon les situations, le médecin de l'établissement médico social (CAMPS, SESSAD, IME...) peut être impliqué.
- Au moment et à la fin de l'adolescence, préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence, afin d'organiser le transfert des soins en service adulte, et identification des structures d'endocrinologie et de neurologie adultes ou MPR proposant une prise en charge multidisciplinaire.

5.3.2 - Contenu

- À chaque visite : évaluation de la croissance, taille, poids, IMC (courbes de taille, de poids et d'IMC), stade pubertaire (pilosité pubienne, développement des seins chez la fille, du pénis et des testicules chez le garçon), de l'équilibre boisson/diurèse, sensation de soif, évaluation de l'évolution des acquisitions et du développement psychomoteur global, de signes en faveur d'une épilepsie ou d'une spasticité, de troubles éventuels du comportement, du sommeil et de l'alimentation.
- En cas d'insuffisance corticotrope associée, vérification régulière de la bonne connaissance de l'adaptation des doses d'hydrocortisone en cas de stress et/ou d'infection, de la disponibilité (date de péremption) de l'hémisuccinate d'hydrocortisone au domicile et de la connaissance de la pratique de l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie sous-cutanée si nécessaire en cas de troubles digestifs ou de troubles de la conscience (remise de la carte d'urgence de l'insuffisance surrénale).
- L'observance du traitement sera appréciée à tout moment au cours de l'évolution ainsi que la recherche d'effets indésirables (sous ou surdosage).
- Les aides au développement de l'enfant seront mises en place.
- Les modalités du retentissement du handicap sur la scolarité, l'insertion sociale puis professionnelle seront précisées, de même que le retentissement de la maladie sur le mode de vie et la famille. Eventuellement les conséquences administratives, financières, scolaires pour la fratrie, mais aussi professionnelles et psychologiques seront précisées et prises en charge.

- Une surveillance ophtalmologique stricte est indispensable pour dépister des complications : la néovascularisation d'un colobome choroïdarien ou un décollement rétinien associé. Les troubles réfractifs sont à rechercher systématiquement pour corriger en verres correcteurs et permettre un développement neurosensoriel le plus favorable possible.

Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Sylvie ODENT et le Dr Laurent PASQUIER.

Service de génétique médicale, Pôle Femme-Enfant, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, BP 90347
35203 RENNES cedex 2 - Tél : 02 99 26 67 44.

Ce travail a été soutenu par Mme Céline VERNIN-DAMPFHOFFER, chargée de mission au sein de la filière AnDDI-Rares, Mme Anne HUGON, chargée de projets au sein de la filière DefiScience pour les aspects organisationnels, et Mme Anne PRESTEL, chargée de mission du [réseau GEM-HUGO](#)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

1 - Coordonnateurs et rédacteurs

- Pr Sylvie ODENT, généticienne, Hôpital Sud, CHU Rennes & CLAD Ouest, Rennes
- Dr Laurent PASQUIER, généticien, Hôpital Sud, CHU Rennes & CRDI, Rennes

2 - Groupe de travail multidisciplinaire et rédacteurs

- Pr Nadia BAHY-BUISSON, neurologue pédiatre, Hôpital Necker-Enfant Malades et CRMR « épilepsies rares », Paris
- Dr Sylvie BRAU, médecin de rééducation fonctionnelle pédiatre, Institut d'Education Motrice, APF/Handas, Chartres de Bretagne (35)
- Dr Alain DABADIE, gastro-entérologue pédiatre, CHU Hôpital Sud & CRMR « maladies digestives rares », Rennes
- Dr Laurence DERIEUX, ophtalmo-pédiatre, Caen
- Dr Christèle DUBOURG, généticienne moléculaire, Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes
- Pr Juliane LEGER, endocrinologue pédiatre, Hôpital Robert Debré & CRMR « maladies endocriniennes de la croissance et du développement », Paris
- Pr Pascale MARCORELLES, neuro-anatomopathologiste, Hôpital Morvan, CHU Brest
- Mme Myriam MIKATY, neuropsychologue, Hôpital Sud, CHU Rennes & CLAD Ouest, Rennes
- Dr Sandra MERCIER, généticienne, Hôtel-Dieu, CHU Nantes & CLAD Ouest, Nantes
- Dr Maia PROISY, service de radio-pédiatrie, CHU Rennes
- Pr Jean-Louis SIXOU, Odontologie Pédiatrique, Faculté Dentaire et CHU de Rennes
- Dr Catherine TREGUIER, service de radio-pédiatrie, CHU Rennes

3 - Groupe de relecture

- Dr Anthony CHAPRON, médecin généraliste, chef de clinique Médecine Générale, Rennes
- Pr Patrick EDERY, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « Anomalies du développement Rhône-Alpes-Auvergne », Bron (Lyon)
- Dr Delphine HERON, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP & CRMR « Déficiences intellectuelles de causes rares », Paris
- Pr Didier LACOMBE, Hôpital Pellegrin & CRMR « Anomalies du développement - Sud-Ouest », Bordeaux
- Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU, Hôpital Jeanne de Flandre & CRMR « Anomalies du développement –Nord de France », Lille
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Hôpital d'Enfants & CRMR « Anomalies du développement–Est », Dijon
- Pr Alain VERLOES, Hôpital Robert Debré & CRMR «Anomalies du développement – Ile de France », Paris

- . Mme Mélanie Sembeni, Présidente de l'AFSR¹
- . Mme Elisabeth Celestin, Membre de l'AFSR

4 - Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les Holoprosencéphalies ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur les sites internet de la filière AnDDI-Rares et de la filière DéfiScience.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

¹ Compte tenu du fait qu'il n'y a pas, à notre connaissance, d'association regroupant les malades concernés par l'holoprosencéphalie (HPE), il a été décidé par les filières de santé DéfiScience et AnddiRare de nommer une de leurs associations ayant l'expertise de relecteur. Dans le cas présent, la relecture du PNDS HPE est confiée à l'AFSR (Association française du syndrome de Rett).

Annexe 2. Coordonnées des filières, des centres de référence et des associations de patients

1 – Les centres de référence coordonnateurs du PNDS

CHU de Rennes, Hôpital Sud,
16 bd de Bulgarie, BP 90347
35203 RENNES cedex 2

- **Centre de référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur de la région grand-ouest, Filière de santé AnDDI-Rares.**
Pr Sylvie ODENT - service de génétique clinique
Tél. : 33 (0)2 99 26 67 44
Courriel : sylvie.odent@chu-rennes.fr
- **Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares, Filière de santé DéfiScience.**
Dr Laurent PASQUIER - service de génétique clinique
Téléphone : +33 (0)2 99 26 67 44
Courriel : laurent.pasquier@chu-rennes.fr

2 – Les filières

- **AnDDi-Rares – Filière nationale de santé maladies rares Anomalies de Développement et Déficience Intellectuelle**
Animatrice nationale: Pr Laurence Faivre
Téléphone : 03 80 29 53 13
Courriel : anddi-rares@chu-dijon.fr
Site internet : <http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>
- **DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles**
Animateur national: Pr Vincent Des Portes
Tél : 04 27 85 54 58
Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr
Site internet : <http://www.defiscience.fr/vous-reperer/>
- **Fimatho - La Filière des Malformations Abdomino-Thoraciques**
Pour le Centre de Référence MARDI – CRMR « maladies digestives rares » - CHU de Rennes
Animateur national : Pr Frédéric GOTTRAND
Tél : 03 20 44 59 62 - poste 37292
Site internet : <http://fimatho.fr/index.php/annuaire-des-centres>
- **Firendo - Filière de santé maladies rares : maladies rares endocriniennes**
Pour le Centre de référence des maladies rares endocriniennes de la croissance et du développement
Animateur national : Pr Jérôme BERTHERA
Tél : 01 58 41 33 77
Courriel : contact@firendo.fr
Source internet : <http://www.firendo.fr/annuaire-des-membres-de-la-filiere/>

3 - Les centres de référence maladies rares

Les centres de compétences ne sont pas indiqués sur ce document et leurs coordonnées sont consultables sur le site internet des filières – cf chapitre 2 ci-dessus.

- **Amiens**

Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Dr Gilles MORIN

Service de génétique clinique et oncogénétique

CHU Amiens-Picardie - Site Sud

Avenue René Laënnec - Salouël - D408

80054 AMIENS cedex 1

Tél. : 33 (0)3 22 08 75 80

Courriel : morin.gilles@chu-amiens.fr

- **Angers**

Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Pr Dominique BONNEAU

Service de génétique clinique

4, rue Larrey – 49933 ANGERS cedex 9

Tél : 33 (0)2 41 35 38 83

Courriel : genetique-medicale@chu-angers.fr

- **Bordeaux**

Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs – centre coordonnateur région Sud-Ouest Occitanie - Réunion»,

Pr Didier LACOMBE

Service de génétique médicale,

CHU de Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin

Place Amélie Raba-Léon,

33076 BORDEAUX Cedex

Tél : 33 (0)5 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

Courriel : didier.lacombe@chu-bordeaux.fr

- **Brest**

Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares

Dr Sylviane PEUDENIER

Service de pédiatrie

Tél : 33 (0)2 98 22 33 89

Courriel : consultation.pediatrie@chu-brest.fr

- **Caen**

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Dr Marion GERARD

Service de génétique

CHU de Caen - Hôpital Clémenceau

Avenue Georges Clémenceau

14033 CAEN cedex

Tél. 33 (0)2 31 27 25 69

Courriel : gerard-m@chu-caen.fr

- **Clermont-Ferrand**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région Centre Est
 Dr Christine FRANCANNET
 Service de génétique médicale
 Pôle Femme et Enfant
 CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing
 1, Place Lucie Aubrac
 63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
 Tél : 33 (0)4 73 75 06 53
 Courriel : cfrancannet@chu-clermont.ferrand.fr

- **Dijon**
 Centre de génétique
 CHU Dijon, Hôpital d'enfants
 10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny
 BP 77908
 21079 DIJON Cedex
 Tél : 33 (0)3 80 29 53 13

- 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région Est**
 Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
 Courriel : laurence.faivre@chu-dijon.fr

- 2 - Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares**
 Pr Christel THAUVIN
 Courriel : christel.thauvin@chu-dijon.fr

- **Grenoble**
Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
 Pr Pierre-Simon JOUK
 Unité de génétique clinique
 Hôpital Couple-Enfant
 CHU de Grenoble site Nord
 Quai Yermolof - CS 10217
 38043 GRENOBLE Cedex 9
 Tél : 33 (0)4 76 76 72 85
 Courriel : psjouk@chu-grenoble.fr

- **La Réunion**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
 Pr Bérénice DORAY
 Service de génétique
 CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon
 Bellepierre
 97405 SAINT-DENIS cedex
 Tél : 262 (0)262 90 64 00
 Courriel : berenice.doray@chu-reunion.fr

- **Lille**

1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région Nord

Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU
Hôpital Jeanne de Flandre
Rue Pierre Decoulx
59037 LILLE Cedex France
Tél : 33 (0)3 20 44 49 11
Courriel : sylvie.manouvrier@chru-lille.fr

- **Lyon**

CHU de Lyon HCL
GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON Cedex

1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région Centre Est

Pr Patrick EDERY
Service de génétique
Tél : 33 (0)4 27 85 55 73
Courriel : patrick.edery@chu-lyon.fr

2 - Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares

Pr Vincent DESPORTES
Service de neuropédiatrie (5^{ème} étage)
Tél : 33 (0)4 27 85 53 80
Courriel : vincent.desportes@chu-lyon.fr

- **Marseille**

CHU DE MARSEILLE
Hôpital de la Timone enfants
265 Rue Saint-Pierre
13005 MARSEILLE
Tél : +33 (0)4 91 38 55 80

1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région sud PACA

Pr Nicole PHILIP
Département de génétique médicale
Tél : 33 (0)4 91 38 67 49
Courriel : nicole.philip@ap-hm.fr

2 - Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares

Pr Mathieu MILH
Service de neurologie pédiatrique
Tél : 33(0)4 91 38 55 80
Courriel : mathieu.milh@ap-hm.fr

- **Montpellier**

- 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre coordonnateur région Languedoc Roussillon**

- Pr Geneviève DAVID

- Département de génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée

- CHRU de Montpellier

- Hôpital Arnaud de Villeneuve

- 371 avenue du Doyen Gaston Giraud

- 34295 MONTPELLIER Cedex 5

- Tél : 33 (0)4 67 33 65 64

- Courriel : g-david@chu-montpellier.fr

- 2 - Centre de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares**

- Dr Pierre MEYER

- Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie

- CHRU de Montpellier - Hôpital Gui de Chauiac

- 80 avenue Augustin Fliche

- 34295 MONTPELLIER CEDEX 5

- Tél : 33 (0)4 67 33 77 37

- Courriel : p-meyer@chu-montpellier.fr

- **Nancy**

- 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »**

- 2 - Centre de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares**

- Pr Bruno LEHEUP,

- Service de génétique clinique et service de pédiatrie médicale endocrinologie et diabétologie

- CHU DE NANCY - Hôpital de Brabois

- Rue du Morvan

- 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY cedex

- Courriel : b.leheup@chu-nancy.fr

- **Nantes**

- 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »**

- 2 - Centre de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares**

- Dr Bertrand ISIDOR

- Service de génétique médicale

- CHU DE NANTES – Hôtel Dieu

- 1 place Alexis Ricordeau

- 44093 NANTES Cedex 1

- Tél : 33 (0)2 40 08 32 45

- Courriel : bertrand.isidor@chu-nantes.fr

- **Paris**

- 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »**

- Centre coordonnateur

- Pr Alain VERLOES

- Département de génétique

- CHU Paris - Hôpital Robert Debré

- 48 boulevard Sérurier

- 75019 PARIS

- Tél : 33 (0)1 40 03 53 06

- Courriel : alain.verloes@aphp.fr

Pr Jeanne AMIEL
Service de Génétique Médicale
CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Tél : 33 (0)1 44 49 51 52
Courriel : jeanne.amiel@inserm.fr

Pr Franck FITOUSSI
Service de Chirurgie orthopédique et réparatrice de l'enfant
CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
26 avenue du Docteur Arnold Netter
75571 PARIS cedex 12
Tél : 33 (0)1 44 73 68 51
Courriel : franck.fitoussi@aphp.fr

Pr Judith MELKI
Unité de Génétique Médicale
CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN-BICÊTRE
Tél : 33 (0)1 45 21 31 92
Courriel : judith.melki@inserm.fr

Dr Cyril MIGNOT
Unité Déficiences intellectuelles/ troubles du développement
Service de Génétique clinique et Médicale
CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix - Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS
Tél : 33 (0)1 42 16 13 95
Courriel : cyril.mignot@aphp.fr

Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT
Service Rééducation orthopédique de l'enfant
Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants
Hôpitaux de Saint-Maurice
14 rue du Val d'Osne
94415 SAINT-MAURICE cedex
Tél : 33 (0)1 43 96 63 50
Courriel : n.quintero@hopitaux-st-maurice.fr

2 - Centres de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre coordonnateur
Dr Delphine HERON
Service de Génétique clinique et Médicale
CHU Paris - Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS
Tél : 33 (0)1 42 16 13 47
Courriel : delphine.heron@aphp.fr

Pr Nadia BAHI-BUISSON
Service de Neurologie pédiatrique
CHU Paris - Hôpital Necker - Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Tél : 33 (0)1 44 49 41 42
Courriel : nadia.bahia-buisson@aphp.fr

Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR
APHP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
26 avenue du Docteur Arnold Netter
75571 PARIS cedex 12
Tél : 33 (0)1 44 73 65 75
Courriel : secretariat.neurobillette@aphp.fr

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

Dr Marlène RIO
Service de Génétique Médicale
CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Tél : 33 (0)1 44 38 15 07
Courriel : marlene.rio@nck.aphp.fr

- **Poissy**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
Dr Rodolphe DARD
Unité fonctionnelle de génétique médicale
Centre hospitalier intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye
9 Rue du Champ Gaillard
78303 POISSY cedex
Tél : 33 (0)1 39 27 47 00
Courriel : r.dard@chi-poissy-st-germain.fr
- **Reims**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
Pr Martine DOCO-FENZY
Service de génétique
CHU de Reims - Hôpital Maison Blanche
45 rue Cognacq-Jay
51092 REIMS cedex
Tél : 33 (0)3 26 78 90 03
Courriel : mdocofenzy@chu-reims.fr

- **Rennes**

1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

2 - Centre de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares

Cf. annexe 2 - chapitre 1 – page 32

3 - Centre de référence des maladies digestives rares – MARDI

Dr Alain DABADIE

CHU de Rennes, Hôpital Sud,

16 boulevard de Bulgarie, BP 90347

35203 RENNES cedex 2

Tél : 33 (0)2 99 26 71 14

Courriel : alain.dabadie@chu-rennes.fr

- **Rouen**

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Dr Alice GOLDENBERG

Service de génétique

CHU de Rouen

1 Rue de Germont

76031 ROUEN cedex

Tél : 33 (0)2 32 88 87 47

Courriel : alice.goldenberg@chu-rouen.fr

- **Strasbourg**

CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre

1 Avenue Molière

67200 STRASBOURG

1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Dr Elise SCHAEFER

Service de génétique médicale

Tél : 33 (0)3 88 12 81 20

Courriel : elise.schaefer@chru-strasbourg.fr

2 - Centres de Compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares

Dr Salima EL CHEHADEH

Service de génétique médicale

Courriel : salima.elchehadeh@chru-strasbourg.fr

- **Tours**

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Pr Annick TOUTAIN

Service de Génétique

CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau

2 Boulevard Tonnellé

37044 TOURS cedex 9

Tél : 33 (0)2 47 47 47 99

Courriel : annick.toutain@univ-tours.fr

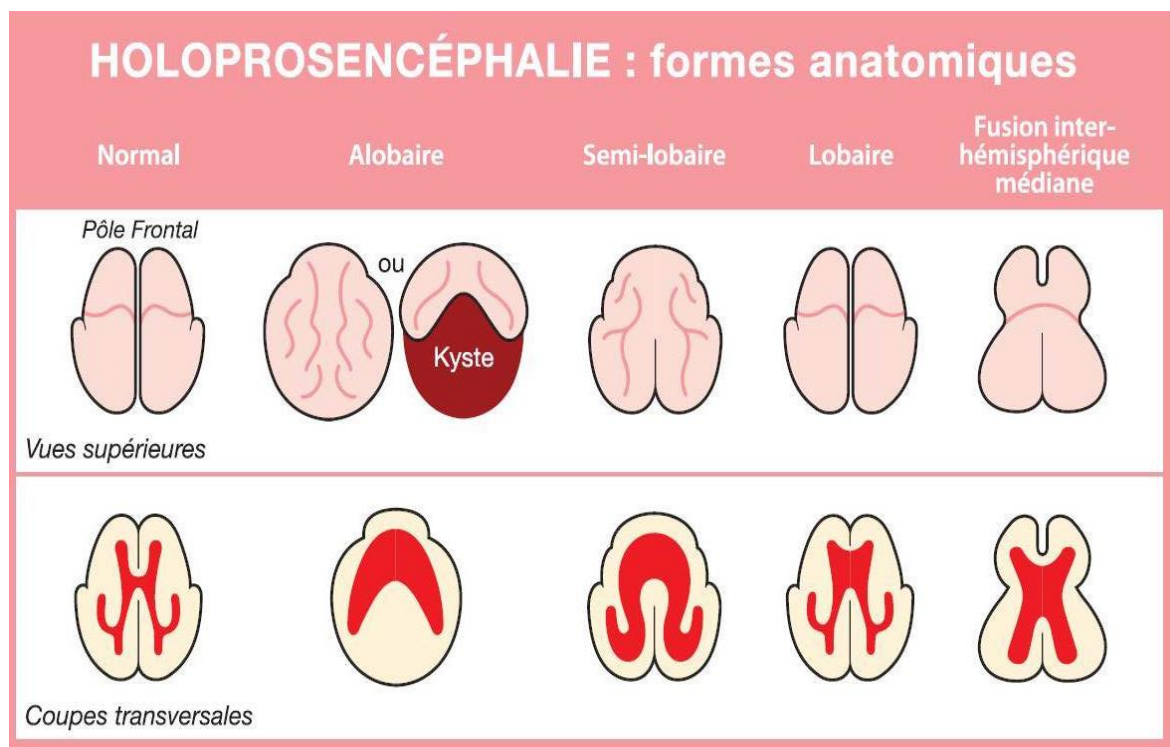
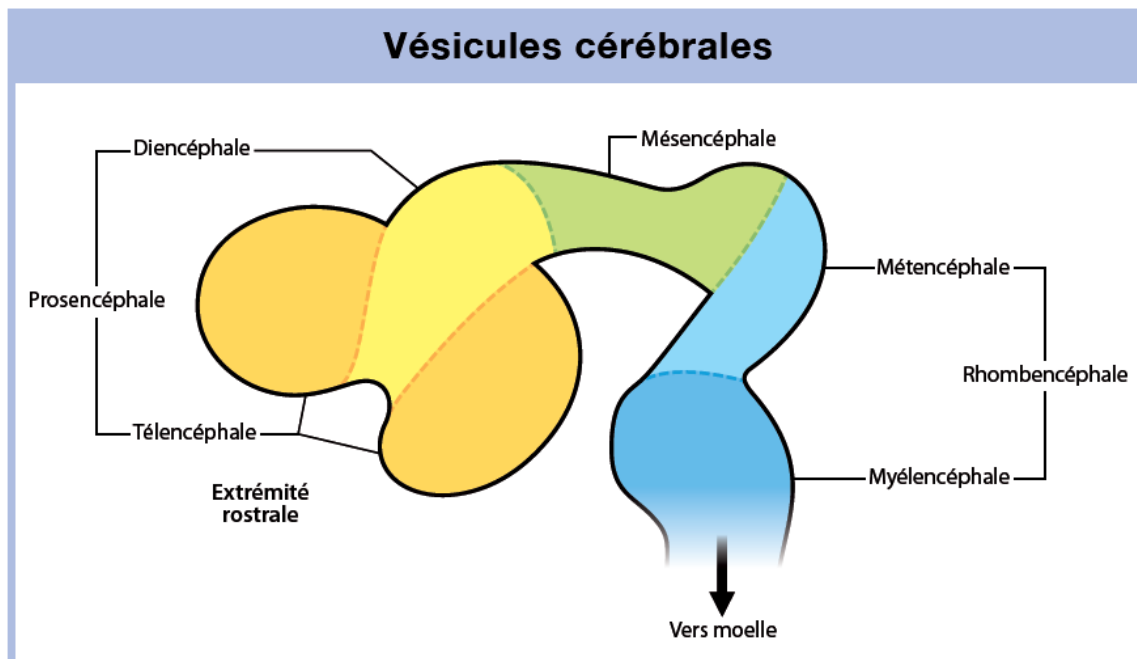
4 – Associations de patients

Il n'existe pas d'associations de malades spécifiques pour l'HPE en France et dans les pays francophones. Les familles peuvent se rapprocher d'associations plus généralistes comme :

- Alliance Maladies Rares - <http://www.alliance-maladies-rares.org>
- UNAPEI - Union Nationale de parents, de personnes handicapées mentales et leurs amis (<http://www.unapei.org/>) ou ADAPEI - Association Départementale d'Amis et de Parents d'Enfants Inadaptés
- Epilepsie-France : <http://www.epilepsie-france.com/>

Il existe un forum de discussion de familles concernées par l'holoprosencéphalie : holoprosencephalie@yahogroupes.fr.

Annexe 3. Schéma des vésicules cérébrales et des différentes formes d'HPE



Annexe 4. Exemples d'imagerie HPE pré et postnatal

Figure 1 : Holoprosencéphalie alobaire

- **Fig 1a** : coupe axiale échographique à 13 SA : Proboscis
- **Fig 1b** : coupe axiale échographique à 13 SA : aspect de ventricule unique

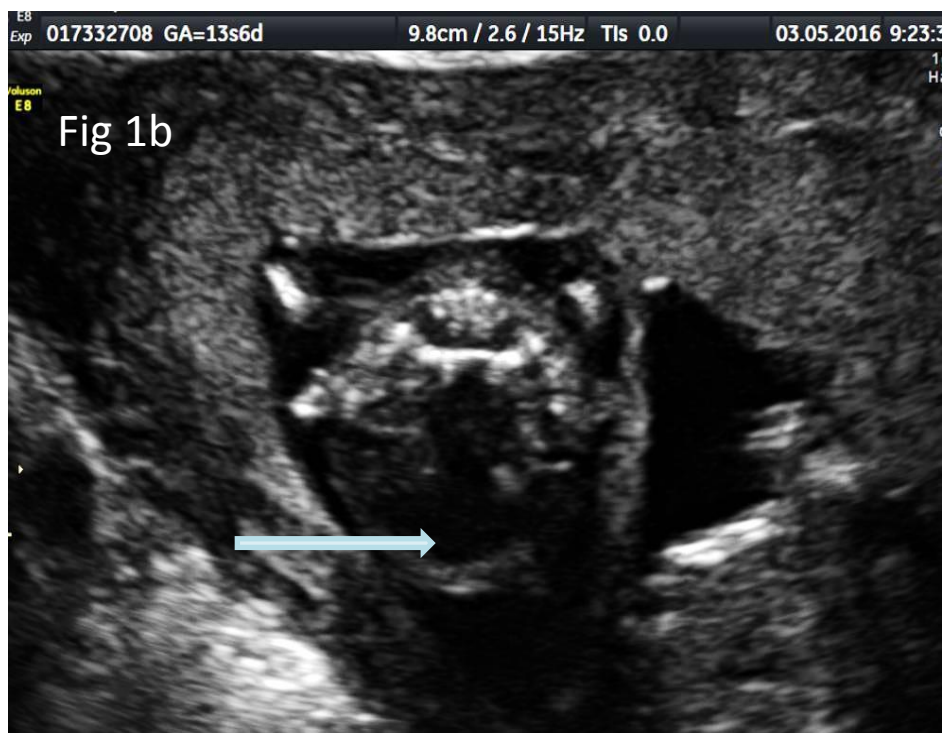
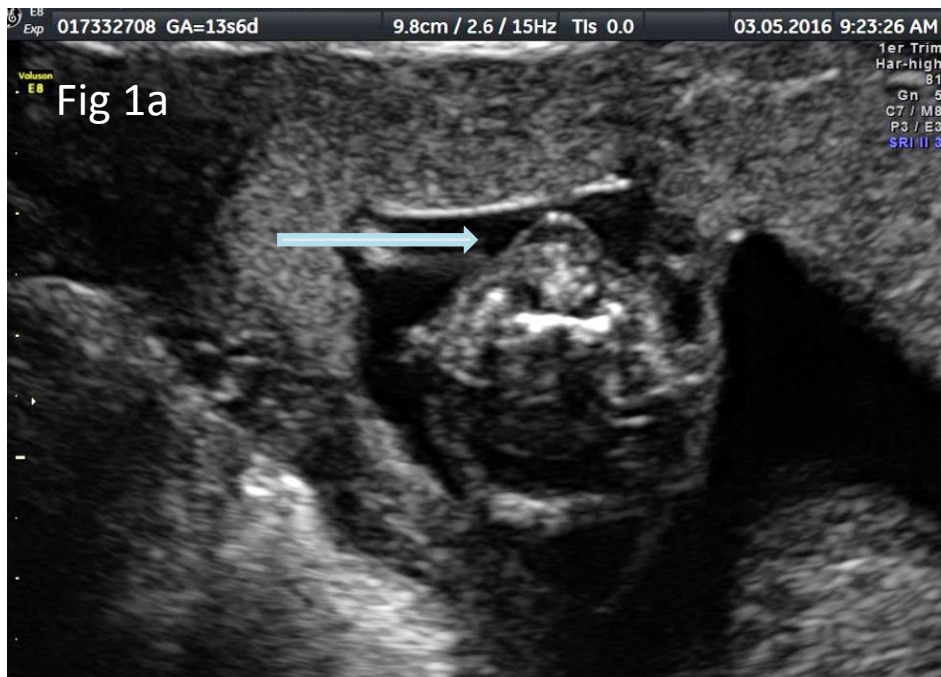


Figure 2 : Holoprosencéphalie semilobaire

- **Fig 2a** : IRM coupe coronale : absence de scissure inter hémisphérique antérieure
- **Fig 2b** : IRM coupe sagittale : absence de genou et de corps mais présence du splenium du corps calleux
- **Fig 2c** : IRM coupe axiale : fusion partielle des thalami
- **Fig 2d** : IRM coupe coronale : Aspect de monoventricule antérieur

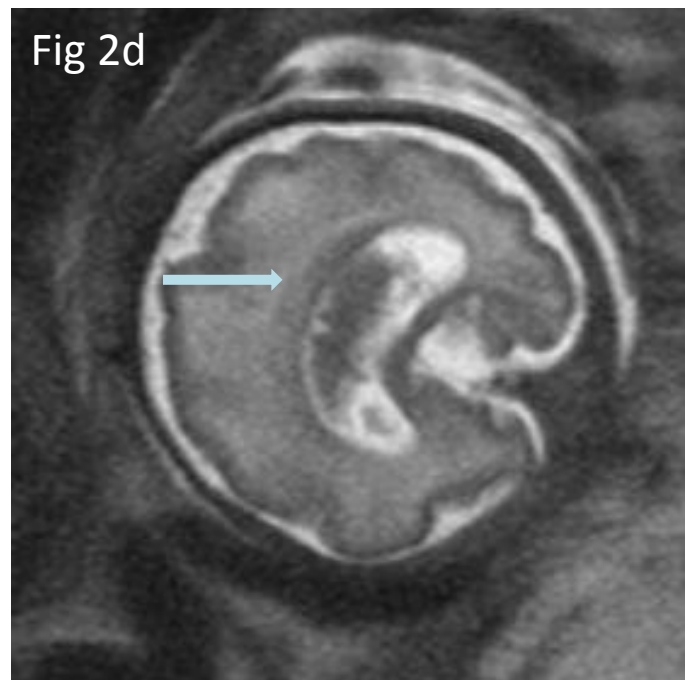
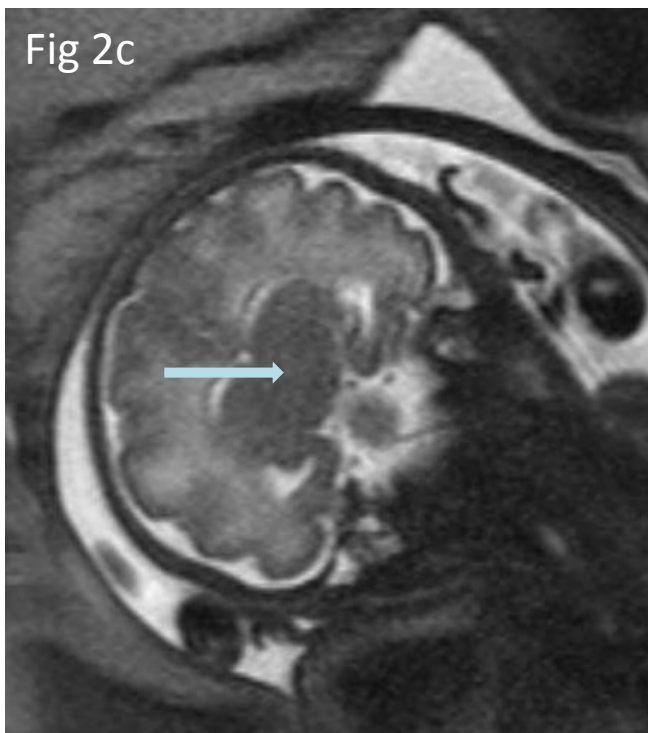
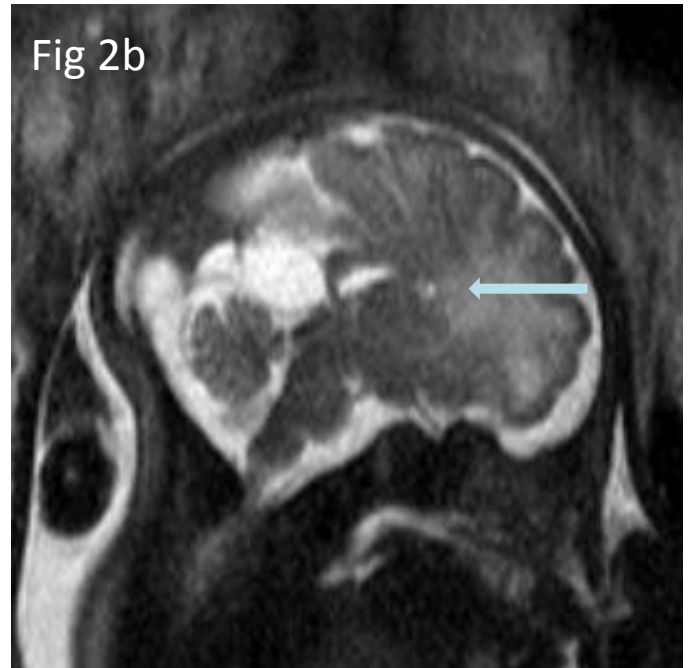
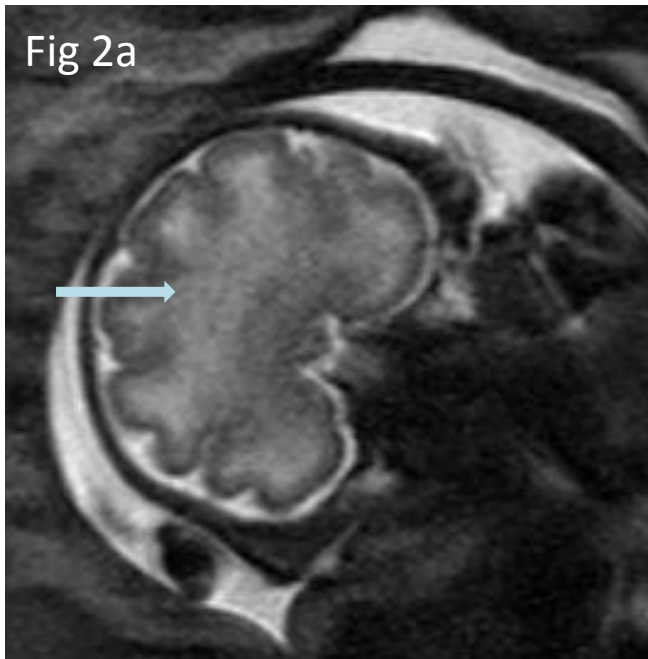


Figure 3 : Holoprosencéphalie lobaire chez un nourrisson de 5 mois

- **Fig 3a :** IRM coupe coronale antérieure T2 : absence de clivage complet de la scissure inter hémisphérique avec fusion partielle des lobes frontaux et absence de cavum du septum pellucidum. Les hippocampes, les cornes temporales et le V3 sont normaux
- **Fig 3b:** IRM coupe sagittale T1 : agénésie partielle antérieure du corps calleux notamment du genou et du rostre

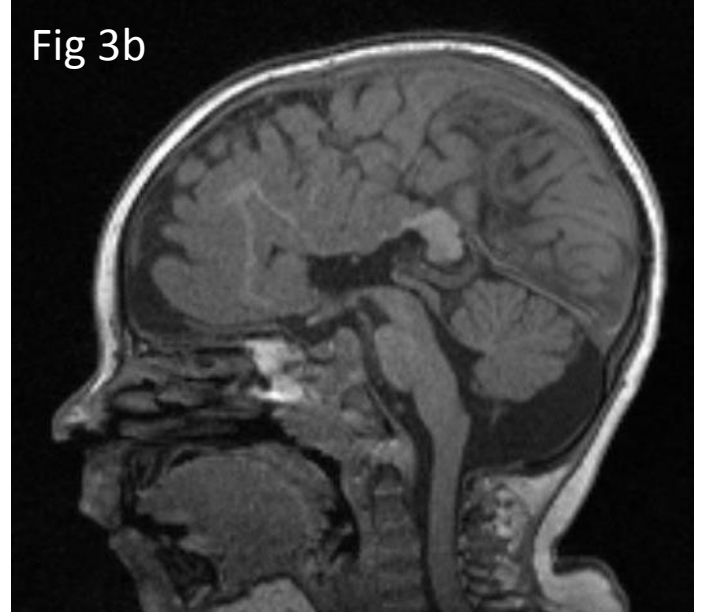
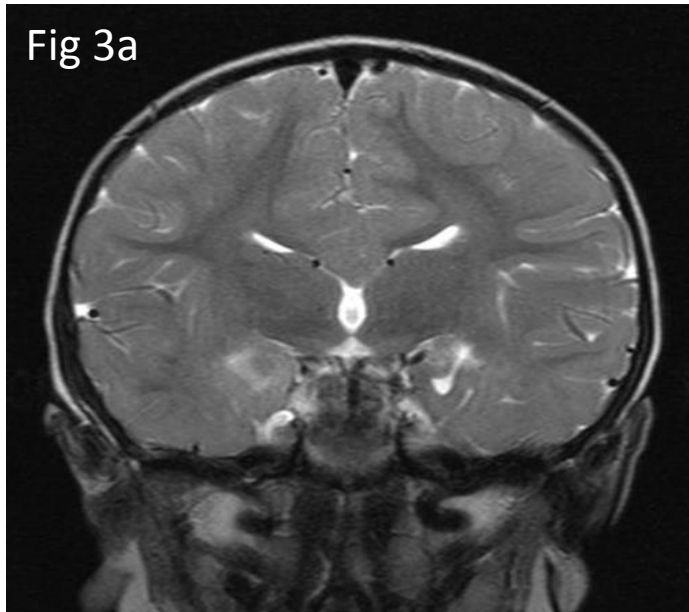


Figure 4 : Holoprosencéphalie lobaire de diagnostic échographique anténatal

- **Fig 4a** : coupe échographique sagittale : trajet anormal de l'artère cérébrale antérieure en doppler couleur qui est refoulée (signe du « serpent qui rampe sous la table osseuse »)
- **Fig 4b** : IRM coupe coronale : absence de cavum du septum lucidum
- **Fig 4c** : IRM coupe sagittale : dysmorphie du corps calleux
- **Fig 4d** : IRM coupe axiale : fusion inter hémisphérique

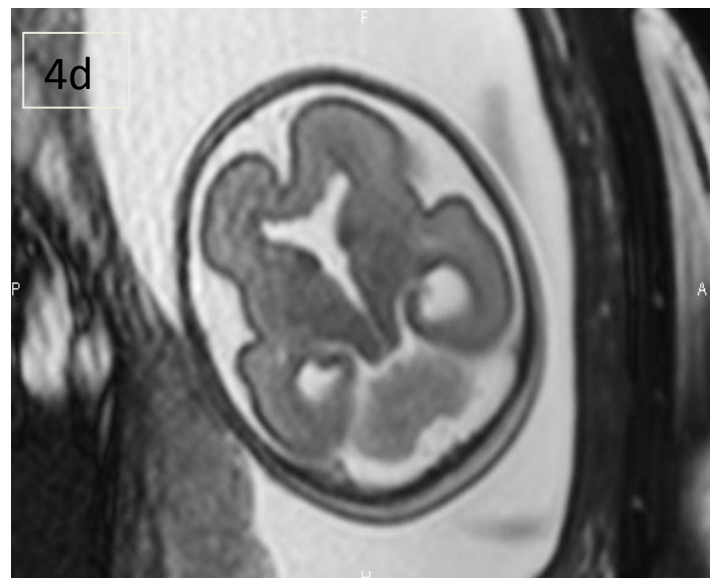
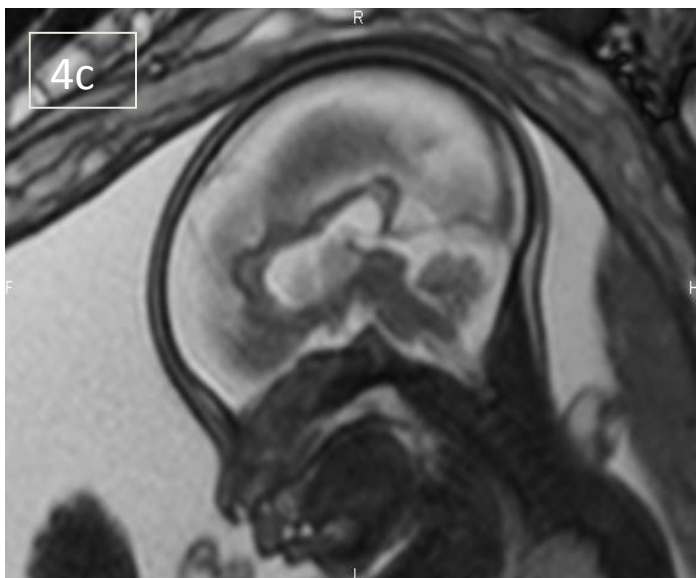
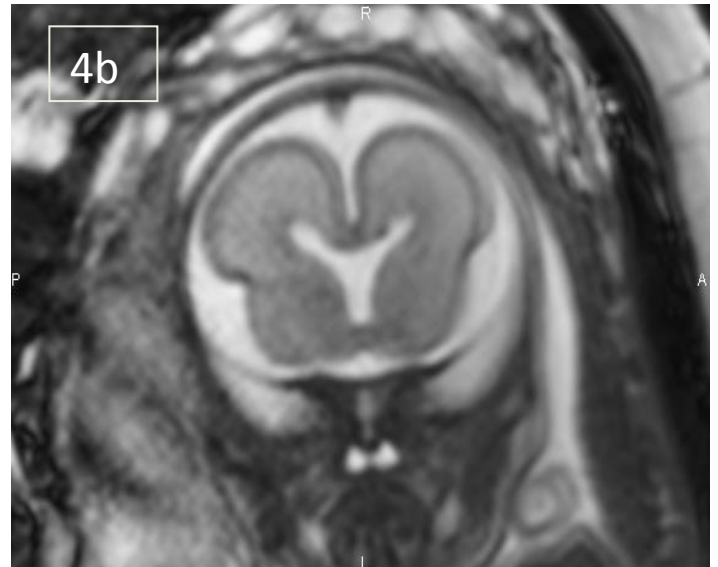
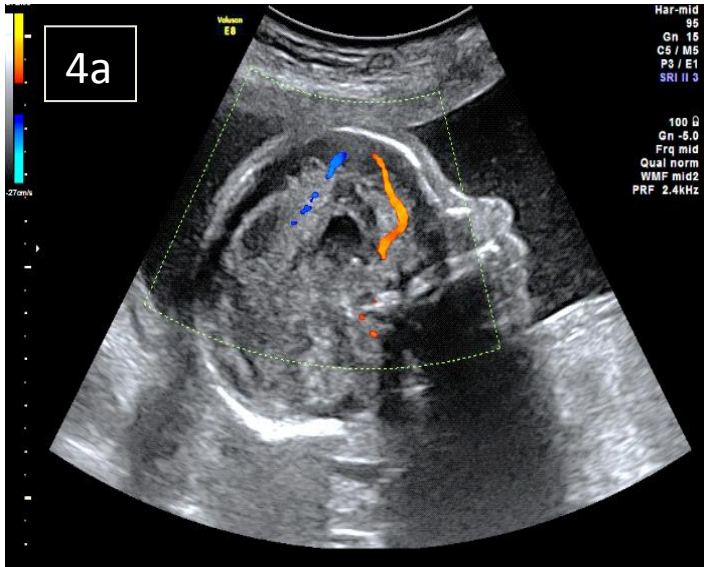
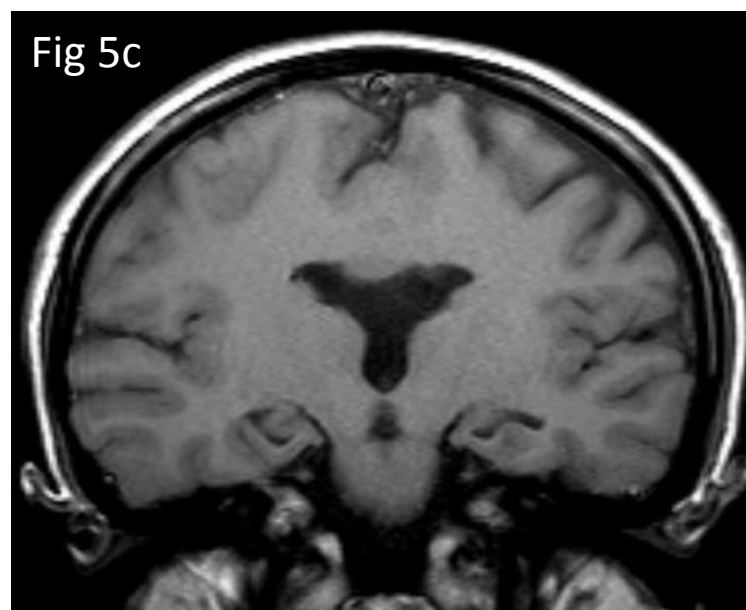
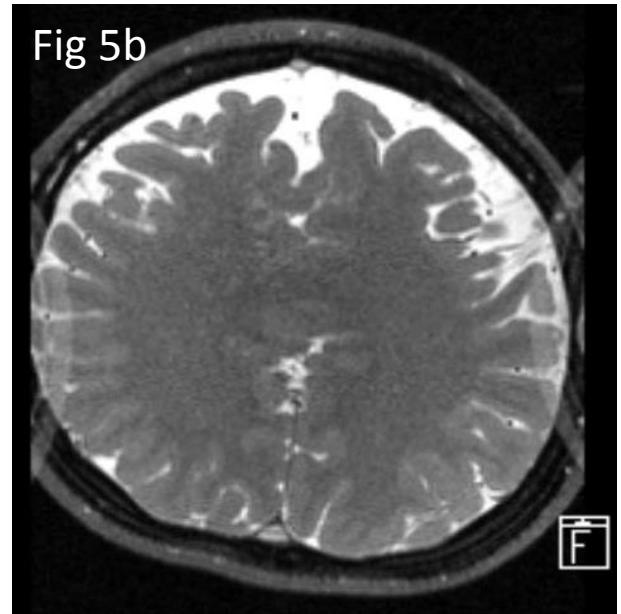
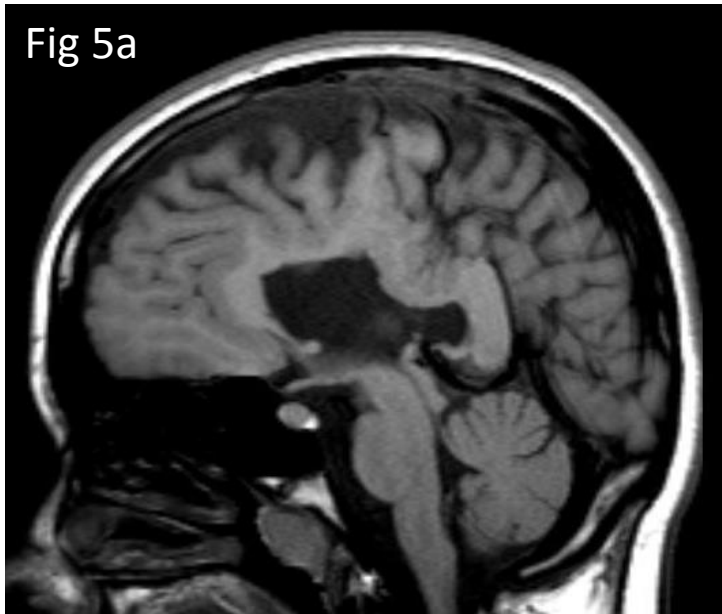


Figure 5 : Syntélecephalie

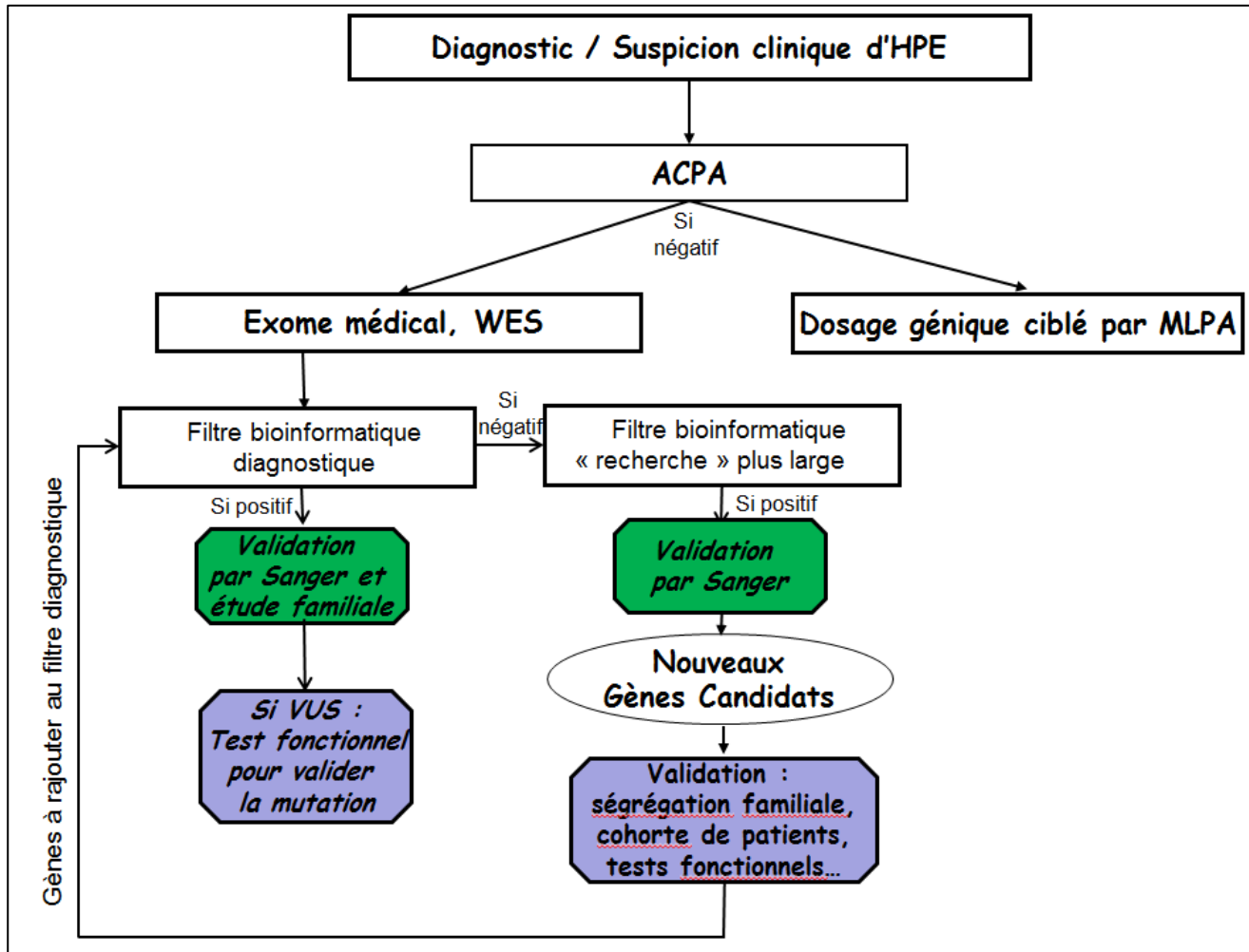
- **5a** : IRM coupe sagittale T1 : le corps calleux est « bosselé » avec présence d'un genu et d'un splenium. La partie corporelle est dysmorphique en regard de la fusion inter hémisphérique médiane.
- **5b** : IRM coupe axiale T1 : fusion inter hémisphérique médiane (frontale postérieure et pariétale antérieure)
- **5c** : IRM coupe coronale T1 : fusion inter hémisphérique médiane frontale et absence de septum pellucidum



Annexe 5 : Apport principal des différentes séquences en IRM cérébrale dans l'HPE

	Sagittal	Axial	Coronal
3D T1	Le corps calleux alobaire : Absence de corps calleux, kyste dorsal, Galette antérieure de parenchyme Semilobaire : Partie postérieure du corps calleux présent, kyste dorsal possible Lobaire : Genou du corps calleux absent MIH : Partie centrale du corps calleux absent et pont de substance grise	Les ventricules alobaire : Ventricule unique V3 absent ou de petite taille Semilobaire : Présence de cornes postérieures des ventricules latéraux Lobaire : Présence de cornes postérieures des ventricules latéraux MIH : Sillon inter hémisphérique mimant les fentes de la schizencéphalie	Absence de scissure inter hémisphérique Le septum pellucidum Absence de cavum du septum pellucidum Fusion hémisphérique Alobaire : fusion complète Semilobaire : frontale Lobaire : frontale basale MIH : frontale postérieure et pariétale
3 plans T2	Kyste dorsal suprapinéal	De façon variable dans HPE Hypoplasie des lobes frontaux Fusion des thalami Fusion partielle des noyaux caudés Déplacement antérieur des scissures sylviennes HPE Retard de myélinisation Microcéphalie MIH Myélinisation normale	Hypoplasie ou absence des voies olfactives (coupes Coro T2 HR antérieures +++) Fusion des thalami
MRA	Anomalie de l'artère cérébrale antérieure		
MRV	Absence de sinus longitudinal supérieur et du sinus droit		
CISS 3D sur les voies optiques	Microphthalmie Hypotélorisme Cyclopie, probocis		

Annexe 6. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Principales références bibliographiques

L'intégralité de la bibliographie de ce PNDS est disponible dans l'argumentaire.

1. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Mercier S, Raam MS, Odent S, Muenke M. Holoprosencephaly flashcards: A summary for the clinician. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2010;154C(1):3-7.
2. Muenke M, Solomon BD, Odent S. Introduction to the American Journal of Medical Genetics Part C on holoprosencephaly. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2010;154C(1):1-2.
3. Demyer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. Confinia neurologica. 1963;23:1-36.
4. Dubourg C, Carre W, Hamdi-Roze H, Mouden C, Roume J, Abdelmajid B, et al. Mutational Spectrum in Holoprosencephaly Shows That FGF is a New Major Signaling Pathway. Hum Mutat. 2016;37(12):1329-39.
5. Mouden C, Dubourg C, Carre W, Rose S, Quelin C, Akloul L, et al. Complex mode of inheritance in holoprosencephaly revealed by whole exome sequencing. Clinical genetics. 2016;89(6):659-68.
6. Kauvar EF, Muenke M. Holoprosencephaly: recommendations for diagnosis and management. Current opinion in pediatrics. 2010;22(6):687-95.
7. Levey EB, Stashinko E, Clegg NJ, Delgado MR. Management of children with holoprosencephaly. American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics. 2010;154C(1):183-90.
8. Holoprosencephaly, special issue, American Journal of Medical Genetics Part C VOLUME 178C NUMBER 2 JUNE 2018 Paul S. Kruszka, Benjamin D. Solomon, Maximilian Muenke