

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Holoprosencephalie (HPE) & formes apparentées

Argumentaire

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

Cet argumentaire a servi de base à l'élaboration du Holoprosencephalie (HPE) & formes apparentées

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	5
Méthode de travail.....	5
1.1 Rédaction du PNDS	5
1.2 Validation par les instances de la HAS	5
Argumentaire.....	6
1 Recherche documentaire.....	6
1.1 Sélection des mots clés	6
1.2 Site Internet	7
1.3 Résultats de la recherche par mots clés	7
1.4 Critères de sélection des articles	8
2 Argumentaire sur les recommandations de de diagnostic prénatal /postnatal et conseil génétique.....	8
2.1 Epidémiologie et facteurs environnementaux	8
2.1.1 Epidémiologie	8
2.1.2 Les facteurs environnementaux	8
2.2 Orientation clinique et radiologique prénatal / postnatal	9
2.3 Bilan génétique	9
3 Argumentaire sur le diagnostic, le dépistage et la prise en charge des complications par système.....	13
3.1 Neurodéveloppement	13
3.1.1 Embryologie	13
3.1.2 Neuropathologie	13
3.2 Microcéphalie et déficience intellectuelle	16
3.3 Hydrocéphalie	16
3.4 Epilepsie	17
3.5 Motricité	17
3.6 Neuropsychologie	18
3.6.1 Développement neurocognitif	18
3.6.2 Rôle du bilan et du suivi neuropsychologique	18
3.7 Croissance et endocrinologie	19
3.8 Gastroentérologie et nutrition	21
3.8.1 - RGO	21
3.8.2 - Constipation	21
3.8.3 – Stéatose hépatique	21
3.8.4 - Troubles de la déglutition – prise en charge nutritionnelle	22
3.9 Odontologie, Stomatologie	22
3.10 Ophtalmologie	25
BIBLIOGRAPHIE.....	26
Annexe 1 - Liste des participants.....	35
Annexe 2. Coordonnées des filières, des centres de référence et des associations de patients.....	37

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	Déficience 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

Préambule

Le PNDS sur les « HPE et formes apparentées » a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

1.1 Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares et Anomalies du Développement de l'InterRégion Ouest, le CLAD-Ouest et le centre de référence Déficience Intellectuelle CRDI de Rennes. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

1.2 Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagnée de l'argumentaire) est discutée par la Commission *ALD et qualité du parcours de soins*. À sa demande, le PNDS peut être revu par le groupe de rédaction.

Sur proposition de la Commission *ALD et qualité du parcours de soins*, le Collège de la HAS valide le PNDS et autorise sa diffusion.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Genereviews : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/
Période de recherche	En général : du 01/01/2000 au 31/07/2018 Pour certains articles clé : 1968-2018
Langues retenues	Anglais Français
Nombre d'études retenues	113

1.1 Sélection des mots clés

Les recherches bibliographiques ont été réalisées sur PubMed entre mars 2017 et juillet 2018. Les mots clés suivants ont été utilisés:

- Brain malformation and feeding,
- Encephalopathy and feeding and childhood,
- Gastrostomy and multiple disease,
- Holoprosencephaly and behavior,
- and cohort,
- and death,
- and endocrine
- and epidemiology,
- and epilepsy,
- and eye,
- and follow-up,
- and genotype-phenotype,
- and growth,
- and heart,
- and hydrocephaly,
- and management,
- and mental retardation,
- and metabolic,
- and microcephaly,
- and nutrition,
- and obesity,
- and outcome,
- and review,
- and scholarship,
- and teeth,
- and Solitary Median Maxillary Central Incisor (SMMCI) syndrome
- and treatment.

A l'exception de quelques références générales, les références retenues dans cette section sont toutes postérieures à 1999 et sont donc pour la plupart accessibles en ligne.

1.2 Site Internet

Carter Center : <http://www.hperesearch.org/>

1.3 Résultats de la recherche par mots clés

Nb : tous ces termes sont précédés de "holoprosencephaly and"

Mots clés	Résultats
Holoprosencephaly and behavior	15
Holoprosencephaly and brain malformation and feeding	3
Holoprosencephaly and cohort	127
Holoprosencephaly and death	45
Holoprosencephaly and endocrine	50
Holoprosencephaly and epidemiology	85
Holoprosencephaly and epilepsy	34
Holoprosencephaly and eye	92
Holoprosencephaly and feeding	9
Holoprosencephaly and follow-up	51
Holoprosencephaly and genotype-phenotype	16
Holoprosencephaly and growth	155
Holoprosencephaly and heart	67
Holoprosencephaly and hydrocephaly	85
Holoprosencephaly and management	68
Holoprosencephaly and mental retardation	79
Holoprosencephaly and metabolic	10
Holoprosencephaly and microcephaly	70
Holoprosencephaly and nutrition	9
Holoprosencephaly and obesity	7
Holoprosencephaly and outcome	118
Holoprosencephaly and review	259
Holoprosencephaly and scholarship	0
Holoprosencephaly and Solitary Median Maxillary Central Incisor (SMMCI) syndrome	11
Holoprosencephaly and teeth	30
Holoprosencephaly and treatment.	138

1.4 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas d'au moins 5 patients
- Cas unique si patient génotypé ou diagnostic clinique certain et apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas
- Articles en français ou en anglais

Sauf exception mentionnée, la plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve :

- aucune étude comparative,
- la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas,
- absence de confirmation moléculaire pour les plus anciennes, ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients.

Afin de faciliter la lecture, les articles ont été référencés dans chacune des sous-sections concernant une thématique ou un organe ciblé. De par leur nature souvent pluridisciplinaire, lorsqu'ils ont précédemment été cités dans une thématique, les mêmes articles utilisés par les rédacteurs n'ont pas été répétés dans la thématique suivante.

2 Argumentaire sur les recommandations de diagnostic prénatal /postnatal et conseil génétique

2.1 Epidémiologie et facteurs environnementaux

2.1.1 Epidémiologie

La prévalence observée a été estimée entre 1/200 et 1/250 produits de conception à partir d'une étude portant sur respectivement 36 380 et 44 000 embryons issus d'interruptions de grossesse. Etant donné le large spectre de l'HPE, il est difficile de déterminer précisément la prévalence chez les enfants nés vivants. Orioli et Castilla ont fait une méta-analyse de 24 séries de patients HPE et donnent une estimation globale de 1/10 000 naissances. Aucune véritable variation interethnique ne se dégage à ce jour.

Les études épidémiologiques sur l'HPE ainsi que l'étude de modèles animaux ont permis l'identification de différents facteurs environnementaux prédisposant à la survenue d'une HPE chez l'embryon. Parmi ces facteurs environnementaux, on distingue principalement les pathologies maternelles et les expositions maternelles.

2.1.2 Les facteurs environnementaux

a) Les pathologies maternelles

Le diabète maternel est un facteur prédisposant bien connu. Correa et al rapporte un risque de survenue d'une HPE avec un Odds Ratio égal à 6 dans le cas d'une HPE isolée et 16 dans un contexte syndromique en cas de diabète prégestationnel (de type 1 ou 2).

b) Les expositions maternelles

Certains traitements médicamenteux ont un rôle tératogène favorisant l'apparition d'une HPE comme les traitements antiépileptiques (carbazépine, valproate, phénytoïne, primidone) et l'acide

rétinoïque. Des expositions tératogènes non thérapeutiques sont bien établies comme la consommation d'alcool, notamment lors du 1^{er} trimestre de grossesse. En revanche, une supplémentation en acide folique constituerait un facteur protecteur.

Source Reference article
(1) Matsunaga and Shiota (1977)
(2) Yamada <i>et al.</i> (2004)
(3) Orioli and Castilla (2010)
(4) Johnson and Rasmussen (2010)
(5) Summers <i>et al.</i> (2018)
(6) Correa <i>et al.</i> (2008)
(7) Miller <i>et al.</i> (2010)

2.2 Orientation clinique et radiologique prénatal / postnatal

Source Reference article
(8) DeMyer & Zeman (1963)
(9) Barkovich & Quint (1993)
(10) Simon <i>et al.</i> (2000)
(11) Barkovich <i>et al.</i> (2002)
(12) Takahashi <i>et al.</i> (2003)
(13) Kinsman SL (2004)
(14) Sepulveda <i>et al.</i> (2004)
(15) Cohen (2006)
(16) Lim <i>et al.</i> (2008)
(17) Dill <i>et al.</i> (2009)
(18) Kagan <i>et al.</i> (2010)
(18) Hahn JS & Barnes PD (2010)
(19) Chaudhari <i>et al.</i> (2012)
(20) Sepulveda & Wong (2013)
(21) Winter <i>et al.</i> (2015)
(22) Griffiths PD & Jarvis D (2016)
(23) Kaliaperumal <i>et al.</i> (2016)
(24) Kousa <i>et al.</i> (2018)

2.3 Bilan génétique

a) Anomalies cytogénétiques

Environ 25% à 50% des cas d'HPE sont associés à une anomalie chromosomique. Ces anomalies sont non spécifiques et sont soit des anomalies de nombre, soit de structure. 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 à la suite d'une anomalie cytogénétique sont plus susceptibles d'avoir une autre malformation.

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: 5000.

Des anomalies chromosomiques de structure associées à l'HPE ont été rapportées pour pratiquement tous les chromosomes, mais les plus fréquentes (en ordre décroissant) sont des délétions ou des duplications impliquant diverses régions de 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 connus associés à l'HPE non syndromique.

Micro-remaniements chromosomiques : les puces à ADN (ACPA ou CGH array) ont permis d'identifier des variations du nombre de copies (CNV) jusqu'à 45% de tous les individus atteints d'HPE. Ces CNV peuvent inclure des loci déjà connus pour être associés à l'HPE. En raison de son développement en routine et des coûts abaissés, cette technique a remplacé le caryotype en première ligne dans la plupart des situations ; néanmoins, le caryotype reste utile (par exemple, pour détecter des translocations équilibrées) et constitue un moyen efficace et économique d'évaluer les principales anomalies chromosomiques responsables de l'HPE comme la trisomie 13 ou 18.

b) Anomalies moléculaires

→ HPE syndromique :

Environ 18% à 25% des personnes atteintes d'HPE ont un variant pathogène dans un seul gène causant l'HPE syndromique. Au moins 25 syndromes différents dans lesquelles 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:

- Dominante autosomique :
 - Syndrome de Pallister-Hall
 - Syndrome de Rubinstein-Taybi
 - Syndrome de Kallmann
 - Syndrome de Martin (avec pied bot, anomalies vertébrales)
 - Syndrome de Steinfeld (avec cardiopathie congénitale, absence de vésicule biliaire, dysplasie rénale, anomalies radiales)
 - Syndrome de Hartsfield (avec ectrodactylie)
- Autosomique récessive :
 - " Syndrome Pseudotrisomy 13 " avec un caryotype normal et une polydactylie. 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
 - Syndrome de Meckel
 - Syndrome Génoa (avec craniosténose) (OMIM 601370)
 - Syndrome de Lambotte (avec microcéphalie, retard de croissance prénatal, écartement des yeux) (OMIM 245552)
 - Syndrome Hydroletharus (avec hydrocéphalie, polydactylie et autres anomalies) (OMIM 236680)
 - Fentes faciales et amélie brachiale (OMIM 601357)
- Autosomique dominante ou multifactorielle (notamment embryopathies)
 - Microtie-antotie (OMIM 600674) isolée ou avec d'autres malformations
 - Spectre HPE-agnathie

→ HPE non syndromiques

L'holoprosencéphalie présente une hétérogénéité génétique importante. En effet, plusieurs gènes ont été impliqués dans l'HPE depuis 1996, date à laquelle le premier gène, *SHH* (*Sonic hedgehog*) a été identifié à partir d'anomalies chromosomiques récurrentes. SHH est une molécule qui diffuse selon un gradient de concentration dans le tube neural pour permettre la différenciation des structures ventrales cérébrales.

En 2017, des mutations ont été retrouvées dans 16 gènes différents, des gènes dits « majeurs » car impliqués dans plus de 1% des cas et des gènes dits « mineurs » car 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, NODAL, FGF, NOTCH). La plupart d'entre eux sont de près ou de loin impliqués dans la régulation de la concentration de SHH, dont l'expression doit être étroitement régulée au cours du développement du cerveau.

Le NGS (séquençage haut débit) permet maintenant 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*, et sont suivis de près par *FGF8* et *FGFR1*. A côté de la voie SHH, la voie de signalisation FGF doit donc être considérée comme une voie majeure impliquée dans cette pathologie.

Le mode de transmission de l'HPE avait été initialement décrit comme dominant autosomique avec une pénétrance et une expressivité variable, d'après des études épidémiologiques. Or l'étude familiale des mutations identifiées chez un probant porteur d'une forme sévère a montré que la grande majorité d'entre elles étaient héritées d'un parent uniquement porteur d'une forme mineure voire 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. De plus, les modèles animaux montrent que l'inactivation de deux gènes est nécessaire dans de nombreux cas 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*...). 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 (70% des mutations de *ZIC2*, 30% des mutations de *SHH* et de *SIX3*). Dans les familles consanguines, le mode autosomique récessif de certaines mutations a été démontré. Cependant, dans la plupart des familles, il s'agit d'une hérédité multigénique voire multifactorielle, impliquant certains facteurs environnementaux. Ces facteurs de l'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.

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

Dans les causes chromosomiques, le risque de récurrence dépend du type d'anomalie chromosomique identifiée. La plupart du temps il s'agit d'anomalies accidentelles, non héritées des parents, avec un risque de récurrence au maximum de 1%, sous réserve de mosaïques germinales.

Pour les formes syndromiques, le risque de récurrence dépendra du mode de transmission de cette pathologie.

En cas de mutation génique, ce risque de récurrence est variable et dépend bien entendu de l'analyse parentale (à réaliser de façon systématique chez les 2 parents) :

- Pour les mutations de novo, ce risque est particulièrement faible et dépend uniquement de la possibilité de mosaïque germinale chez l'un des parents.
- Pour les mutations héritées de l'un des parents asymptomatiques ou présentant une microforme, le risque de transmission de la mutation est de 50% mais avec expressivité intra et inter-familiale variable et pénétrance incomplète. Le risque global de forme sévère ou microforme chez un enfant est dans ce cas généralement estimé de 29 à 35%.

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 de parents est normal, le risque est généralement estimé d'environ 13%.

Source Reference article
(26) Olsen <i>et al.</i> (1997)
(27) Odent <i>et al.</i> (1998)
(28) Muenke & Beachy (2000)
(25) Dubourg <i>et al.</i> (2007)
(29) Cordero <i>et al.</i> (2008)
(30) Bendavid <i>et al.</i> (2010)
(30,31) Solomon <i>et al.</i> (2010)
(31) Roessler et Muenke (2010)
(32) Weaver <i>et al.</i> (2010)
(33) Dupé <i>et al.</i> (2011)
(34) Mercier <i>et al.</i> (2011)
(35) Simonis <i>et al.</i> (2013)
(36) Mouden <i>et al.</i> (2015)
(37) Dubourg <i>et al.</i> (2016)
(38) Mouden <i>et al.</i> (2016)
(39) Hong <i>et al.</i> (2017)
(40) Hu <i>et al.</i> (2018)
(41) Kruszka & Muenke (2018)
(42) Hinreiner <i>et al.</i> (2018)
(43) Dubourg <i>et al.</i> (2018)

3 Argumentaire sur le diagnostic, le dépistage et la prise en charge des complications par système

3.1 Neurodéveloppement

3.1.1 Embryologie

Après la fermeture du neuropore antérieur, le tube neural au niveau céphalique est formé de 3 vésicules dont la plus antérieure est le prosencéphale. Le prosencéphale se divise normalement en une vésicule médiane ou diencéphale à l'origine des vésicules optiques et du thalamus et en télencéphale par bourgeonnement de 2 vésicules latérales à l'origine des hémisphères cérébraux. Les phases du déroulement chronologique de la formation du prosencephale, de sa division et de la mise en place de la ligne médiane sont étroitement imbriquées. L'HPE est la traduction neuropathologique de la séquence de défaut d'induction ventrale du prosencéphale en particulier au niveau de la plaque préchordale mésodermique après, pendant mais aussi dès avant la fermeture du tube neural pendant le stade de la gastrulation. La gastrulation permet en effet la mise en place du mésoderme dont la partie toute antérieure sur la ligne médiane en avant de la notochorde est la plaque préchordale. L'HPE classique découle plus particulièrement du défaut de clivage des vésicules télencéphaliques à la 5^{ème} semaine de développement. Les formes les plus sévères découleraient soit directement du défaut d'induction du prosencéphale (aprosencephalie) soit du défaut d'apparition du télencéphale (atélencéphalie) par défaut de bourgeonnement.

L'analyse d'embryons humains porteurs d'HPE issus de la collection de Kyoto a permis de décrire les stades embryonnaires morphologiques au niveau du cerveau et de la face. Ces études montrent la sévérité associée des anomalies du prosencephale, des anomalies faciales médianes et de la base du crane (osseuse, hypophyse) et confirment l'atteinte prédominante au niveau du prosencéphale basal (gradient antero-postérieur) dès les premiers stades embryonnaires. Les embryons HPE avant 6 semaines de développement ont une extrémité céphalique étroite et un prosencéphale peu développé ; à partir de 6 semaines, les anomalies faciales et oculaires peuvent être classées comme chez le fœtus ou l'enfant. Des modèles murins obtenus par altérations génétiques de gènes identifiés ou faisant partie de la voie de signalisation de gènes responsables d'HPE ont permis d'obtenir des malformations comparables à celles décrites chez l'homme. Certains de ces modèles dont l'altération génétique interagit essentiellement au niveau de la plaque pré-chordale ou sur la ligne médiane comportent un phénotype classique d'HPE alobaire ou semilobaire. D'autres modèles murins sont le résultat d'altérations géniques, parfois d'un même gène que les formes précédentes, qui interfèrent avec la signalisation dorsale ou de la ligne médiane et ont des phénotypes plus proches de la fusion interhémisphérique médiane ou des formes mineures d'HPE.

3.1.2 Neuropathologie

La classification et la terminologie « holoprosencéphalie » datent de 1963. DeMyer et Zeman ont alors élaboré une classification simple, anatomique et macroscopique en 3 groupes selon l'absence complète ou non de scissure interhémisphérique et le degré de séparation des hémisphères cérébraux. Ces 3 formes sont appelées alobaire, semi lobaire et lobaire par sévérité décroissante. Il existe un continuum anatomique entre ces formes. Une forme anatomique supplémentaire a été décrite depuis cette classification, c'est la fusion interhémisphérique médiane ainsi que des formes mineures et des formes extrêmement sévères ayant enrichi le spectre malformatif. La neuropathologie a été rapportée essentiellement à partir d'examen de cerveaux fœtaux ou périnataux.

Sur le plan neuropathologique, les formes classiques comportent outre le défaut variable de scissure inter hémisphérique et de faux du cerveau, un degré variable de fusion du prosencéphale frontal

basal et des anomalies de la ligne médiane. Le cerveau est classiquement microcéphale et des mensurations normales normales peuvent être le résultat de la dilatation du ventricule unique. Il existe selon la gravité de l'atteinte ventrale une arhinencephalie, une absence ou une fusion des nerfs optiques, des anomalies des noyaux gris centraux et en particulier une fusion partielle ou complète des thalamus et de l'hypothalamus (holodiencephalie), une absence ou une hypoplasie de la glande pinéale ou de l'hypophyse. La non formation correcte du 3^{ème} et la fusion des noyaux gris centraux entraînerait un obstacle à l'écoulement du LCR et serait à l'origine de la dilatation du ventricule unique dite « kyste dorsal ». Il y a selon la gravité une agénésie complète ou partielle du corps calleux et il n'y a jamais de bandelettes de Probst parallèlement à la ligne médiane. L'agénésie des piliers du septum pellucidum est permanente. Il existe des anomalies de gyration de gravité proportionnelle à l'absence de scissure inter hémisphérique et des anomalies microscopiques de migration neuronale sus tentorielles. Pour une même forme anatomique de la classification de DeMyer, les anomalies cérébrales ont une très grande variabilité phénotypique. Elles mettent en évidence un chevauchement d'une forme à l'autre et donc le continuum du spectre malformatif. Le cortex cérébral est épais et peut présenter un trouble de la différenciation des couches et il y a une déplétion des éminences ganglionnaires. Les désorganisations corticales (polymicrogyrie, hétérotopies) sont variables d'une zone à une autre, résultant du trouble de la migration neuronale. Les anomalies vasculaires peuvent consister en une artère cérébrale antérieure unique ou dans la forme lobaire en un lacis de vaisseaux remplaçant les artères cérébrales antérieures et moyennes. Les méninges sont le siège d'hyperplasie vasculaire pseudoangiomateuse et d'hétérotopies gliales. Les structures de fosse postérieure sont relativement préservées.

La forme lobaire est la plus sévère et ne comporte pas de scissure interhémisphérique ni de faux. Dans cette forme il existe un ventricule unique du prosencéphale, une absence des structures de la ligne médiane et les thalamus et hypothalamus sont fusionnés sans 3^{ème} ventricule formé. Il existe une dilatation du ventricule unique sustentoriel qui s'accompagne d'un « kyste dorsal » avec soit un aspect d'holosphère (matériel cérébral recouvrant le ventricule unique même en zone occipitale), soit un aspect en « tasse » ou en « crêpe » du tissu cérébral associé au kyste dorsal à nu en dorsal et en occipital. La forme semi lobaire comporte une scissure interhémisphérique plus ou moins développée depuis le pôle occipital vers le pôle frontal délimitant un monoventricule avec 2 cornes occipitales. Les deux lobes frontaux sont fusionnés et hypoplasiques. Il y a une fusion partielle des thalamus et hypothalamus et une ébauche de 3^{ème} 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 et correspondent souvent en une fusion partielle des thalami (le 3^{ème} ventricule restant formé). Les bulbes olfactifs sont généralement présents. Les piliers du septum pellucidum ne sont jamais présents mais le corps calleux peut l'être et présenter de multiples anomalies dont une agénésie partielle antérieure.

Une forme anatomique particulière d'HPE, maintenant considérée comme la 4^{ème} forme, est la fusion interhémisphérique médiane ou syntelencephalie dans laquelle les aires frontales postérieures et pariétales sont non clivées par la scissure inter hémisphérique à l'inverse des aires frontales antérieures et occipitales. Les structures de la base sont présentes, non fusionnées. L'atteinte prédomine en dorsal. Le genou et le splénium du corps calleux sont présents mais le corps est absent dans la zone de fusion. Les vallées sylviennes sont verticalisées et se rejoignent sur la ligne médiane.

Les formes les plus sévères du spectre de l'HPE sont très rares en comparaison des 3 formes classiques de Demyer. Elles ont été rattachées au spectre de l'HPE plus récemment : ce sont l'aprosencephalie et l'atélencephalie qui correspondent à une anomalie embryologique plus précoce. L'aprosencephalie correspond à une absence d'induction des structures du prosencéphale alors que le voute crânienne est fermée. L'atélencephalie correspond à un défaut de formation du télencéphale et comporte un prosencéphale rudimentaire de petite taille avec une cavité ventriculaire médiane et une atteinte des structures dérivant du diencéphale.

A l'autre extrémité du spectre, l'arhinencephalie peut représenter une forme mineure d'HPE de même que certaines agénésies du corps calleux. Il en est de même dans des formes de dysplasie septo optique qui comportent des anomalies du rostre ou du genou du corps calleux ou une fusion partielle des hypothalamus. Les formes minimales avec uniquement fusion de l'aire pre-optique au niveau de l'hypothalamus antérieur ou en région septale et les microformes ne sont pas examinées en neuropathologie et pour ces dernières ne comportent pas les anomalies cérébrales du prosencéphale en imagerie.

Il peut exister des anomalies associées du système nerveux central dont la plus fréquente est l'anomalie de fermeture du tube neural : meningoencephalocèle, méningocèle, exencephalie alors que les anomalies isolées de la moelle (hydromyélie, holomyélie) sont exceptionnelles. Les autres malformations peuvent être une malformation de Dandy Walker, un rhombencephalosynapsis. L'atteinte de la ligne médiane au niveau du cervelet comporte alors une hypoplasie ou aplasie vermiennes, une fusion des hémisphères et des noyaux dentelés et est associée à une fusion des colliculi. Ce tableau réalise une atteinte de la ligne médiane des 3 vésicules cérébrales embryonnaires et le terme holocéphalie a parfois été utilisé. L'association d'une HPE de forme classique ou non avec un hamartoblastome du diencephale est très rare et comporte des anomalies faciales asymétriques et latéralisées. De très exceptionnels cas d'HPE ont été décrits chez des fœtus acardiaques de grossesse gémellaire monochoriale.

Dans la plupart des HPE, il existe des anomalies craniofaciales de la ligne médiane. Les anomalies les plus sévères sont liées à la forme alobaire selon l'adage « la face prédit le cerveau » de Demyer qui est vrai dans 80% des cas. Il existe un déficit en mésenchyme cranio-facial chez l'embryon HPE prédominant sur la ligne médiane et le processus fronto-nasal. Le mésenchyme facial dérive des crêtes neurales du mésencéphale ce qui évoque un défaut de migration de celui-ci à 4 semaines de développement. Les anomalies faciales prédominent sur la ligne médiane et les plus sévères comportent la cyclopie et le proboscis qui est un appendice médian pseudonasal sus oculaire. Les autres grandes anomalies médianes sont l'ethmocephalie (proboscis et hypotelorisme), la cébocéphalie (nez à narine unique et hypotelorisme), la fente labiopalatine médiane appartenant à l'agénésie pré maxillaire. Les anomalies les plus discrètes incluent l'hypotelorisme et l'Incisive Centrale Maxillaire Médiane Unique. D'autres anomalies sont moins classiques telles que l'atrésie des choanes, l'hypoplasie de l'orifice piriforme. Les mutations du gène ZIC peuvent entraîner une HPE sévère mais des anomalies faciales discrètes et particulières : nez court aux narines antéversées et philtrum large bien dessiné.

Les anomalies hors système nerveux central sont nombreuses. Les plus fréquentes sont les anomalies génitales (24%) puis la polydactylie post axiale (8%), les anomalies vertébrales (5%) et les malformations cardiaques telles que la transposition des gros vaisseaux (4%) ou le ventricule droit à double issue. En cas d'interruption médicale de grossesse, cet examen autopsique devra suivre les étapes publiées par l'HAS : [protocole type d'examen autopsique fœtal ou néonatal – juin 2014](#).

Source Reference article
(44) Jellinger <i>et al.</i> (1981)
(45) Golden (1999)
(46) Cohen, M. M. (2001)
(47) Sarnat & Flores-Sarnat (2001)
(48) Yamada (2006)
(49) Shiota <i>et al.</i> (2007)
(50) Yamada <i>et al.</i> (2007)
(51) Castori <i>et al.</i> (2007)
(52) Volpe <i>et al.</i> (2009)

(53) Pasquier <i>et al.</i> (2009)
(54) Guimiot <i>et al.</i> (2009).
(55) Geng & Oliver (2009)
(56) Shiota & Yamada (2010)
(57) Marcorelles & Laquerrière (2010)
(58) Orioli <i>et al.</i> (2011)
(59) Huss (2011)
(60) Fallet-Bianco C (2018)

3.2 Microcéphalie et déficience intellectuelle

Trois quart des enfants avec une HPE classique ont une microcéphalie et environ la moitié des patients avec une MIH ont une microcéphalie. La microcéphalie est présente dans une plus grande proportion dans les HPE semilobaire et lobaire, par rapport aux formes alobaires. Lorsque la microcéphalie n'était pas présente, l'hydrocéphalie était le problème sous-jacent, surtout dans les formes alobaires. En effet, Barr and Cohen ont démontré que le cerveau des enfants HPE était petit, sauf s'il y avait un excès de LCR. **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.**

Le retard du développement n'est pas universel dans tous les types d'HPE. Les troubles neurodéveloppementaux sont mieux caractérisés dans les formes les moins sévères (lobaires et MIH, microformes).

Après l'âge de 12 mois, il existe une corrélation inverse entre le grade de l'HPE et le développement moteur, comprenant la mobilité, l'utilisation des mains et le langage oral. Les patients avec une HPE alobaire sont les plus lourdement touchés et ont un développement quasi-inexistant (absence de marche, d'utilisation volontaire des mains, de communication orale), alors que les enfants avec une forme semi-lobaire ou lobaire semble plus modérément atteints. Ainsi, environ la moitié des patients avec une forme lobaire marchent sans aide ou avec assistance, utilisent leurs mains normalement, et parlent, soit avec des mots isolés, soit avec des phrases. En revanche, 4/30 enfants avec une HPE semilobaire avaient une utilisation normale ou presque normale des mains, et 2/30 pouvaient faire des phrases.

Concernant les MIH, leur développement moteur est comparable aux formes lobaires, mais leur utilisation des mains et leur niveau de langage est meilleur.

Peu d'études neuropsychologiques détaillées ont été publiées (cf. chapitre 3.6). Une petite étude portant sur 9 enfants avec HPE (de 16 mois à 17 ans) suggère que ces enfants ont un pattern particulier dans lequel leurs domaines de performance seraient le langage réceptif et la socialisation et leurs faiblesses seraient le raisonnement et les fonctions non verbales.

NB : toutes les références bibliographiques concernant les symptômes du neurodéveloppement sont regroupées à la fin du chapitre 3.6

3.3 Hydrocéphalie

La présence d'un kyste postérieur est fortement corrélée à la non séparation des thalami et à la survenue d'une hydrocéphalie. Plus les thalami sont fusionnés, plus la probabilité de développer un kyste dorsal et une hydrocéphalie secondaire est importante. Cette augmentation de la fréquence de l'hydrocéphalie serait liée à un blocage de la circulation du LCR au niveau du 3^{ème} ventricule par le bloc thalamique. Ce blocage, associé à des troubles de la circulation du LCR au niveau de l'aqueduc de Sylvius conduisent à une augmentation de la portion dorsale et postérieure du 3^{ème} ventricule et la

formation du kyste dorsal. Cette formation conduit alors à la dilatation ventriculaire en amont de l'obstruction, qui cède après la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale.

Un sixième des enfants avec HPE classique ont besoin d'une dérivation ventriculo-péritonéale, en raison de l'hydrocéphalie. L'hydrocéphalie sévère conduisant à la dérivation est plus importante dans les HPE lobaires (3/4 cas) et chez les patients ayant un kyste dorsal (environ 2/5 cas).

Par conséquent, quand un kyste dorsal est présent, l'enfant est à risque de développer une hydrocéphalie symptomatique et doit donc être surveillé régulièrement. Quand l'hydrocéphalie est présente, une dérivation doit être envisagée, même dans les HPE sévères.

3.4 Epilepsie

Environ la moitié (49%) des enfants atteints d'HPE semi-lobaire présente au moins une crise épileptique dans leur vie, et la moitié d'entre eux (43-52%) vont évoluer vers une épilepsie pharmacorésistante. Une grande variété de types de crises a été décrite, parmi lesquelles des crises focales avec ou sans généralisation secondaire, des spasmes infantiles, des crises toniques, myocloniques et tonico-cloniques.

De façon intéressante, la sévérité de la malformation corticale n'est pas corrélée à la présence ou à l'absence des crises. En revanche, dans l'HPE lobaire, l'épilepsie est l'une des manifestations les plus précoces, alors que dans les formes semi-lobaires ou lobaires, l'âge du début de l'épilepsie est plus tardif.

Les anomalies EEG les plus caractéristiques dans l'HPE lobaire, comportent des pointes et ondes lentes répétitives ou isolées, des décharges périodiques et des aplatissements du tracé reflétant une organisation très pauvre du cortex dans l'HPE. Des ondes lentes diffuses sont quasi constantes, alors que l'hypsarythmie et les décharges focales sont occasionnelles. On retrouve aussi des rythmes rapides à prédominance frontale. Ces anomalies de l'EEG sont liées d'une part à l'anomalie corticale et à la non-séparation de la ligne médiane.

D'autres travaux ont été réalisés chez les enfants HPE sans épilepsie. Les anomalies retrouvées sur l'EEG sont une activité thêta hypersynchrone dans 50 à 60% des cas pendant la veille et la somnolence/sommeil, corrélées au degré de non séparation thalamique et des hémisphères. De façon intéressante, l'activité épileptiforme observée dans la moitié des cas n'est pas corrélée avec l'incidence de l'épilepsie et donc n'est pas prédictive de sa survenue.

3.5 Motricité

Des anomalies du tonus existent dans toutes les formes d'HPE .

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 avec une HPE lobaire ont des anomalies motrices moins sévères que les formes lobaires et semi-lobaires. Le groupe de MIH ont principalement des problèmes de tonus, hypotonie et spasticité et peu de troubles du mouvement.

En revanche, 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 touchant les membres inférieurs et une dystonie des membres supérieurs, d'intensité variable sensible aux stimuli de l'environnement et à l'excitation.

En raison de l'ensemble de ces troubles moteurs, une rééducation motrice est indiquée chez tous les enfants HPE, associée en cas de dystonie des membres supérieurs, à un traitement par trihexyphenidyl (en débutant par une dose 1 mg 3 fois par jour chez tous les enfants, en augmentant la dose jusqu'à 2 mg/kg/jour). Outre son action antidystonique sur les membres supérieurs, ce médicament peut améliorer la dyskinésie buccofaciale et l'hypersalivation.

3.6 Neuropsychologie

3.6.1 Développement neurocognitif

Il existe tout un spectre de formes d'HPE possibles ainsi qu'une variabilité importante des performances dans chacun de ces groupes, desquelles découlent des formes variables de tableaux cliniques. Dans les formes moins sévères d'HPE, il est communément rapporté que les patients peuvent avoir un retard mental léger à modéré. Toutes les études portant sur l'HPE convergent vers l'idée que parmi les complications de cette pathologie, on retrouve fréquemment une déficience neurocognitive chez ces patients. Les enfants HPE peuvent développer certaines compétences mais pas toujours celles correspondant aux étapes importantes dans le développement classique des enfants. Ces patients sont connus pour avoir des retards de développement significatifs, entraînant généralement un développement basique et très limité sur le plan du langage et au niveau moteur. En effet, la plupart des enfants atteints de HPE ont une déficience motrice sévère et un langage expressif très pauvre. Comparativement à des nourrissons sains, les enfants HPE ne peuvent généralement pas utiliser de mots pour parler, s'asseoir sans assistance ou atteindre des objets. Ils peuvent cependant suivre des objets du regard ou produire des sons.

Plus précisément, seul un nombre limité d'enfants avec une HPE développe des compétences expressives en matière de langage. Cependant, la communication vocale ne se développe généralement pas au-delà de quelques vocalisations ou d'approximations de mots, même chez les enfants les plus âgés. De nombreuses études évoquent un lien potentiel entre ces faibles compétences en communication vocale et des données neuro-anatomiques concernant le degré de non-séparation des noyaux gris profonds ; compte tenu de leur rôle dans le contrôle moteur.

Concernant les troubles moteurs décrits chez les enfants souffrant d'HPE, qu'importe le degré de sévérité de la maladie, ces enfants ont une déficience motrice sévère, avec des degrés variables d'hypertonie ou d'hypotonie. Des troubles oromoteurs sont aussi fréquents.

Par ailleurs, certaines études suggèrent que ces patients pourraient mémoriser malgré leur retard mental ou encore que la plupart seraient socialement engageants, qu'ils répondraient positivement aux visages et aux voix. Ainsi, la sensibilisation sociale, autrement dit la communication non verbale, serait un domaine de « force » pour les enfants avec HPE (prise en compte des expressions faciales). D'après certains auteurs, l'attention visuelle serait également considérée comme une des zones de force chez ces enfants.

Par ailleurs, des études sont actuellement poursuivies afin d'obtenir des données complémentaires sur le fonctionnement cognitif des patients ayant une HPE, cela notamment dans le but d'étudier plus précisément leur fonctionnement exécutif.

En résumé, les enfants atteints d'HPE ont démontré un large éventail de compétences de développement. Bien que les particularités développementales de ces enfants ne soient pas représentatives de tous les jeunes patients souffrant de handicaps sévères, ils démontrent le potentiel de développement dans une telle population. Malgré leur acquisition de certaines compétences, la performance des enfants a été altérée dans tous les domaines évalués, en particulier concernant la communication vocale. Néanmoins, notons que la plupart des enfants ont amélioré leurs performances au fil du temps.

3.6.2 Rôle du bilan et du suivi neuropsychologique

Le rôle du neuropsychologue dans l'accompagnement de patients souffrant d'HPE consiste en la surveillance de leurs développements cognitifs et le dépistage de forces et de faiblesses singulières. Néanmoins, l'évaluation neuropsychologique de ces jeunes semble assez rare. En effet, en raison de la sévérité des troubles moteurs et du langage beaucoup d'enfants atteints d'HPE ne peuvent être

évalués d'un point de vue cognitif par des tests traditionnels constitués de biais trop importants pour cette population.

Aux Etats-Unis, l'évaluation neurocognitive de Carter (CNA) a ainsi été initialement développée pour les enfants avec HPE, afin de quantifier une gamme de compétences reflétant un niveau cognitif allant jusqu'à 18-24 mois. L'évaluation neurocognitive de Carter est un outil de diagnostic plus sensible pour cette population car leur déficience motrice et/ou verbale n'est pas préjudiciable à leurs compétences globales. En effet, l'évaluation repose principalement sur le regard et les expressions faciales pour indiquer une réponse. Bien que le manque de normalisation de l'évaluation neurocognitive de Carter puisse être considéré comme une limite, il devrait être évident que les enfants atteints d'HPE ne peuvent et ne doivent pas être comparés à une population normative. De plus, l'utilisation inappropriée des évaluations traditionnelles peut être la raison de la faible estimation de la capacité cognitive signalée chez ces patients.

L'utilisation de cet outil a été très utile, permettant de fournir davantage d'informations, notamment positives, sur les performances cognitives de ces enfants, à leurs familles ainsi qu'aux différents soignants intervenants auprès d'eux. Par ailleurs, malgré les progrès relativement lents chez la majorité de ces jeunes, la CNA a été suffisamment sensible pour documenter leurs gains au fil du temps dans les études l'ayant utilisé. Ainsi, la CNA représente un ajout significatif aux outils cliniques disponibles pour évaluer les jeunes enfants ayant un handicap grave malgré quelques limites méthodologiques, comme par exemple, le fait qu'il ne soit pas adapté aux enfants présentant une acuité visuelle et auditive défailante. D'autres adaptations et innovations devraient être mises en place pour évaluer de manière appropriée les enfants ayant des problèmes sensoriels plus sévères.

Source Reference article
(61) Barr & Cohen (1999)
(62) Plawner <i>et al.</i> (2000)
(63) Plawner <i>et al.</i> (2002)
(64) Lewis AJ <i>et al.</i> (2002)
(65) Hahn <i>et al.</i> (2003)
(66) Hahn & Plawner (2004)
(67) Yang <i>et al.</i> (2004)
(68) Leervers <i>et al.</i> (2005)
(69) Roesler CP <i>et al.</i> (2006)
(70) Okazaki <i>et al.</i> (2010)
(71) Afra <i>et al.</i> (2011)
(72) Weiss <i>et al.</i> (2018)
(73) Weiss <i>et al.</i> (2018)

3.7 Croissance et endocrinologie

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est l'hypernatrémie neurogène (50 et 70% des cas). Il s'agit d'une dysrégulation hypothalamique des osmorécepteurs avec sécrétion inadaptée de l'hormone anti-diurétique, qui se manifeste par une hypernatrémie neurogène et absence de sensation de soif. L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence, en plus de la malformation, la présence de l'hypersignal de la posthypophyse puisque ces patients peuvent synthétiser et stocker la vasopressine. L'hypernatrémie neurogène 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 chiffrer à cet âge. Elle peut aussi 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 épisode d'hypo et d'hyperthermie, irritabilité, léthargie, bradycardie.

La prévalence de l'insuffisance antéhypophysaire est plus rare et difficile à déterminer. Elle serait comprise entre 5 et 10%. Les formes les plus sévères sont symptomatiques en période néonatale. Elle peut être révélée par des épisodes d'hypoglycémies et/ou un retard statural avec ralentissement de la vitesse de croissance. Chez le garçon, elle peut être associée à une cryptorchidie et/ou un micropénis. 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.

L'analyse des données de l'IRM cérébrale permet aussi de visualiser la région hypothalamo-hypophysaire qui peut, dans certain cas, révéler un syndrome de posthypophyse ectopique associé à une autre malformation (par exemple type dysplasie septo-optique). Une agénésie des bulbes/sillons olfactifs peut être associée. D'autres malformations de la ligne médiane, en particulier faciale, sont mieux visualisées par le scanner cérébral, comme l'incisive centrale maxillaire médiane unique et la sténose des orifices piriformes.

Les formes familiales sont exceptionnelles avec parfois une grande variabilité d'expression phénotypique et des atteintes possibles dans les deux sexes.

Le suivi systématique des enfants atteints d'holoprosencéphalie doit rechercher un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire et doit donc comporter dès le diagnostic initial, l'évaluation de la natrémie (ionogramme sanguin), la recherche d'hypoglycémies, de dysrégulations thermiques, de trouble de la ventilation (polysomnographie), de retard de croissance. Le diagnostic d'insuffisance ante-hypophysaire est établi biologiquement par la mesure des concentrations sériques de base de l'IGF-I qui doivent être évaluées en fonction de l'âge et du sexe, et ultérieurement en fonction aussi du stade pubertaire, des hormones thyroïdiennes libres (T4I voire aussi T3I), de la cortisolémie du matin. L'hyperprolactinémie est le reflet du dysfonctionnement hypothalamique. L'évaluation de la sécrétion d'hormone de croissance par des tests de stimulation est rarement nécessaire lors des premiers mois de vie.

L'insuffisance gonadotrope peut être évoquée devant un micropénis et/ou une cryptorchidie et/ou lors des premières semaines de la vie au moment de la minipuberté physiologique, l'absence d'élévation de la testostéronémie chez le garçon, et dans les deux sexes, d'élévation des gonadotrophines, ainsi que lors de la surveillance au long cours, la présence d'un retard de puberté.

L'insuffisance ante hypophysaire nécessite un traitement substitutif au long cours des lignées atteintes. L'hypernatrémie neurogène nécessite un apport hydrique contrôlé et de faibles doses de DDAVP.

Les patients atteints d'endocrinopathie ont une espérance de vie diminuée. La morbi/mortalité est souvent en relation avec le dysfonctionnement hypothalamique : apnées, hypernatrémie neurogène, hypoglycémies liées à l'insuffisance corticotrope voire aussi somatotrope, dysrégulations thermiques. La principale complication de l'hypernatrémie neurogène est d'une part liée à la sévérité de l'hypernatrémie et de la déshydratation et d'autre part à l'hyponatrémie qui peut être à l'origine de convulsions (voire état de mal convulsif), de prise pondérale inexplicée, de changement de comportement. L'hyponatrémie est en relation avec une sécrétion inappropriée d'ADH et/ou un excès de traitement par DDAVP. L'apparition de cette symptomatologie doit conduire à la diminution des apports hydriques et à l'arrêt transitoire du Minirin. Ce risque d'hyponatrémie peut être limité en gardant une cible de natrémie entre 145 et 150 mmol/l.

Le dépistage précoce des endocrinopathies permet d'adapter la surveillance et le traitement.

Source Reference article
(74) Traggiai & Stanhope (2002)
(75) Roessler <i>et al.</i> (2003)
(76) Lazaro <i>et al.</i> (2004)
(77) Anderson <i>et al.</i> (2005)
(78) Hahn <i>et al.</i> (2005)
(79) Jubinsky <i>et al.</i> (2006)
(80) Guilmin Crepon <i>et al.</i> (2006)
(81) Haas D <i>et al.</i> (2007)
(82) Cohen (2010)
(83) Alatzoglou & Dattani (2009)
(84) Secco A <i>et al.</i> (2011)
(85) Tatsi <i>et al.</i> (2013)
(86) Karthikeyan A <i>et al.</i> (2013)
(87) Bear KA (2014)
(88) Werny D <i>et al.</i> (2015)
(89) Di Iorgi <i>et al.</i> (2015)
(90) Djermane <i>et al.</i> (2016)

3.8 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. D'une manière générale, il n'y a pas de malformation 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.

3.8.1 - RGO

Le RGO peut être objectivé par les moyens habituels (pHmétrie œsophagienne, endoscopie, etc.) en collaboration avec un gastro-entérologue pédiatre. Il peut être associé à des troubles de la vidange gastrique.

Le traitement médicamenteux repose sur les médicaments anti-sécrétoires (IPP, antiH2). Les médicaments pro-kinétiques (metoclopramide, erythromycine) 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 combiné à une gastrostomie.

3.8.2 - Constipation

Elle n'a pas de spécificité et ne nécessite pas d'explorations complémentaires. Le traitement repose sur les recommandations nutritionnelles habituelles : hydratation suffisante et 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 et éviter la constitution de fécalomes.

3.8.3 – Stéatose hépatique

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) n'a été rattachée que récemment au spectre HPE.

Le rôle de la signalisation SHH dans l'homéostasie du foie est établi depuis longtemps, avec preuves à l'appui de l'activation de la voie pendant la phase aiguë et l'atteinte hépatique chronique. 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 de facteurs hépatotoxiques telles que régimes spéciaux, alcool ou médicaments.

3.8.4 - 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).

Prise en charge nutritionnelle (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-roues lors de l'alimentation orale,
- Prise alimentaire anormalement longue

En cas de nécessité 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 nasogastrique.

La mise en place d'une gastrostomie et le choix de la technique (endoscopique ou chirurgicale) doit être discutée avec les parents, avec une information éclairée sur les risques de complications, assez fréquentes quoique le plus souvent mineures.

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. Le choix d'une chirurgie du RGO ou d'un traitement médicamenteux dans ce contexte est à évaluer cas par cas.

Source Reference article
(91) Kauvar & Muenke (2010)
(92) Levey EB <i>et al.</i> (2010)
(93) Raam† <i>et al.</i> (2011)
(94) Andrew MJ, <i>et al.</i> (2012)
(95) Vernon-Roberts A & Sullivan PB (2013)
(96) Lightdale JR <i>et al.</i> (2013)
(97) Baker L <i>et al.</i> (2015)
(98) Quitadamo P, <i>et al</i> (2016)
(99) Hansen <i>et al.</i> (2017)
(100) Romano <i>et al</i> (2017)
(101) Guillen-Sacoto MJ <i>et al</i> (2017)
(102) Machado MV and Diehl AM (2018)

3.9 Odontologie, Stomatologie

Les signes intéressant la stomatologie doivent être considérés dans le cadre plus global des atteintes crânio-faciales, en particulier celles intéressant les structures de la ligne médiane de la tête, incluant :

les os du crâne, le maxillaire et sa denture (dont les germes des incisives centrales), les voies aériennes, parallèlement au cerveau et aux autres structures médianes du corps.

Au niveau des étages moyen et inférieur de la face, une revue de littérature fait ressortir des éléments récurrents, souvent classés parmi les "signes mineurs »:

- Incisive centrale maxillaire médiane unique (le plus fréquent)
- Absence de cartilage septal nasal
- Sténose congénitale de l'orifice piriforme
- Absence de philtrum
- Absence de frein labial supérieur
- Crête palatine médiane (vomérale) proéminente

D'autres signes sont également décrits, certains réalisant un tableau d'ethmocéphalie ou de cébocéphalie :

- Probscis (forme alobaire)
- Hypertélorisme (extrême dans la forme alobaire)
- Narine unique (forme alobaire)
- Nez aplati (forme alobaire et forme semi-lobaire)
- Fentes labiales et/ou palatines médianes voire latérales (forme alobaire et forme semi-lobaire)

L'agnathie mandibulaire est associée aux formes sévères, dans 2/3 des cas chez des filles, souvent associée à la cyclopie.

Le signe dentaire le plus constant est l'incisive centrale maxillaire médiane unique (ICMMU ou Solitary Maxillary Median Central Incisor : SMMCI). Elle peut également être associée à d'autres pathologies. Richieri-Costa et Ribeiro (2006) ont établi une liste de 25 situations pathologiques («conditions » en anglais) associées à l'ICMMU (100).

Conditions Associated with Single Maxillary Central Incisor (SMCI)*

*From Richieri-Costa and Ribeiro, (2006a).

- 1 - Isolated SMCI
- 2 - SMCI and hypopituitarism
- 3 - SMCI, nasal aperture stenosis, and hypopituitarism
- 4 - SMCI, nasal aperture stenosis, and gestational diabetes
- 5 - SMCI and VATER association
- 6 - SMCI, hypothalamic hamartoblastoma, and precocious puberty
- 7- SMCI hypomelanosis of Ito, iris coloboma, microcephaly, mental deficiency, and mild ventriculomegaly
- 8 - SMCI and cyclopia, ethmocephaly, and cebocephaly
- 9 - Isolated SMCI and SHH (autosomal dominant)
- 10 - Families with variable holoprosencephaly, SMCI, and SHH
- 11 - Families with variable holoprosencephaly, SMCI, and no identifiable mutation
- 12 - Families with holoprosencephaly-like phenotype
- 13 - Holoprosencephaly and TGIF
- 14 - Holoprosencephaly and SIX3
- 15 - Holoprosencephaly and PTCH
- 16 - SMCI and triple X syndrome
- 17 - SMCI and 7q terminal deletion
- 18 - SMCI and velocardiofacial syndrome

19 - SMCI, clavicular hypoplasia, myopia, facial anomalies, and peripheral neuropathy
20 - SMCI, lumbosacral agenesis, and AP split cord malformation
21 - SMCI and Binder syndrome
22 - SMCI, thumb deformity, and alopecia
23 - SMCI and oculo-facio-cardio-dental syndrome

24 - SMCI and Weyers ulnar ray/ologodactyly
25 - SMCI and cerebro-oculo-nasal syndrome

Une association avec de rares variants de dysplasies ectodermiques a également été décrite.

L'ICMMU peut être isolée (situation 1 du tableau adapté de Richieri-Costa and Ribeiro, 2006), mais plusieurs des signes « mineurs » peuvent y être associés, ainsi que d'autres signes généraux.

Une recherche des signes faciaux et crâniens chez 10 enfants et adolescents dans des cas d'IMU isolé a montré un philtrum indistinct, une lèvre supérieure en forme d'arche, l'absence de frein de la lèvre supérieure et de crête médiane palatine (ou de forme incomplète). Chez les filles (9/10), l'analyse des radiographies a montré un base crânienne antérieure courte, un maxillaire rétrognathe et incliné postérieurement, une mandibule inclinée postérieurement, ainsi qu'une morphologie différente de la selle turcique.

L'ICMMU est présente en denture temporaire et permanente. Elle fait toujours son éruption en position centrale, dans le prolongement de la suture palatine. Son diagnostic pourrait être fait en pré-natal (échographie) ou autour de la naissance, quand le bourgeon précédent l'éruption de l'incisive surélève la ligne médiane, d'autant que l'arcade a souvent une forme de « V » dans ce cas. En général, les signes associés sont déjà présents, notamment la sténose de l'orifice piriforme, les déformations du septum nasal et les fentes. La détection d'une ICMMU à cet âge (autour de 8 mois) doit faire rechercher une HPE, mais aussi toutes les pathologies auxquelles l'ICMMU est associée, de même que les autres signes dits « mineurs ».

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.

→ Conclusion

De nombreux signes oro-faciaux accompagnent l'HPE, parmi lesquels l'ICMMU est le plus fréquent. La prise en charge par l'odontologiste doit s'inscrire dans une prise en charge générale. Lorsqu'une ICMMU est détectée chez une personne, sans autre pathologie associée, elle représente un facteur de risque pour la descendance de cette personne et pourrait être considérée comme une forme mineure (une des manifestations les moins sévères ou microforme) de HPE.

Source Reference article
(103) Nanni <i>et al.</i> (2001)
(104) Kjaer <i>et al.</i> (2001)
(105) Richieri-Costa & Ribeiro (2006)
(106) Bütow KW (2007)
(107) Hall RK (2006)
(108) El-Jaick K <i>et al.</i> (2007)
(109) DiBiase A & Cobourne M (2008)
(110) Solomon <i>et al.</i> (2010)
(111) Lygidakis NN <i>et al.</i> (2013)
(112) Klein <i>et al.</i> (2013)
(113) Pseiner (2014)

3.10 Ophtalmologie

Les malformations oculaires sont habituelles depuis la cyclopie jusqu'à des pathologies peu marquées. La vraie cyclopie correspond morphologiquement à 2 ébauches oculaires partiellement soudées dans une unique orbite par non division du champ oculaire primaire. Chez les quelques embryons humains porteur d'une HPE examinés la cyclopie a été examinée dans de très rares cas de 6 semaines de développement minimum. L'œil unique peut être kystique, le nerf optique hypoplasique ou absent.

Une anomalie oculaire proche correspond à un accollement de 2 globes oculaires ou synophthalmie dans une unique orbite médiane qui correspondrait à une malformation survenue après la division du champ oculaire primitif.

Une microphthalmie est fréquente et peut être asymétrique. En microscopie, les différentes structures oculaires peuvent être anormales ou hypoplasiques aboutissant à des anomalies complexes. On peut mettre en évidence un colobome parfois kystique, une cataracte, une dysplasie rétinienne, une persistance du vitré primitif.

NB : toutes les références bibliographiques concernant l'ophtalmologie sont regroupées à la fin du chapitre 3.1

BIBLIOGRAPHIE

1. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology*. 1977 Dec;16(3):261–72.
2. Yamada S, Uwabe C, Fujii S, Shiota K. Phenotypic variability in human embryonic holoprosencephaly in the Kyoto Collection. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Aug;70(8):495–508.
3. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):13–21.
4. Johnson CY, Rasmussen SA. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):73–85.
5. Summers AD, Reefhuis J, Taliano J, Rasmussen SA. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 May 15;
6. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):237.e1-9.
7. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, Frías JL, Honein MA, National Birth Defects Prevention Study. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):62–72.
8. Demyer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol*. 1963;23:1–36.
9. Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993 Apr;14(2):431–40.
10. Simon EM, Hevner R, Pinter JD, Clegg NJ, Miller VS, Kinsman SL, et al. Assessment of the deep gray nuclei in holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Dec;21(10):1955–61.
11. Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev*. 2002 Jan;24(1):2–12.
12. Takahashi T, Kinsman S, Makris N, Grant E, Haselgrove C, McInerney S, et al. Semilobar holoprosencephaly with midline “seam”: a topologic and morphogenetic model based upon MRI analysis. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2003 Dec;13(12):1299–312.
13. Kinsman SL. White matter imaging in holoprosencephaly in children. *Curr Opin Neurol*. 2004 Apr;17(2):115–9.

14. Sepulveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: value of the “butterfly” sign. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2004 Jun;23(6):761-765; quiz 766-767.
15. Cohen MM. Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006 Sep;76(9):658–73.
16. Lim AST, Lim TH, Kee SK, Chia P, Raman S, Eu ELP, et al. Holoprosencephaly: an antenatally-diagnosed case series and subject review. *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Jul;37(7):594–7.
17. Dill P, Poretti A, Boltshauser E, Huisman T a. GM. Fetal magnetic resonance imaging in midline malformations of the central nervous system and review of the literature. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2009 Jun;36(3):138–46.
18. Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: Refining the spectrum of the midline malformation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):120–32.
19. Chaudhari HD, Thakkar G, Darji P, Khokhani P. Prenatal ultrasound diagnosis of holoprosencephaly and associated anomalies. *BMJ Case Rep*. 2012 Sep 25;2012.
20. Sepulveda W, Wong AE. First trimester screening for holoprosencephaly with choroid plexus morphology (“butterfly” sign) and biparietal diameter. *Prenat Diagn*. 2013 Dec;33(13):1233–7.
21. Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2015 Feb;35(1):275–90.
22. Griffiths PD, Jarvis D. In Utero MR Imaging of Fetal Holoprosencephaly: A Structured Approach to Diagnosis and Classification. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Mar;37(3):536–43.
23. Kaliaperumal C, Nodoro S, Mandiwanza T, Reidy F, McAuliffe F, Caird J, et al. Holoprosencephaly: antenatal and postnatal diagnosis and outcome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2016 May;32(5):801–9.
24. Kousa YA, du Plessis AJ, Vezina G. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Jun;178(2):206–13.
25. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Feb 2;2:8.
26. Olsen CL, Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimac M. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984-1989. *Am J Med Genet*. 1997 Dec 12;73(2):217–26.
27. Odent S, Le Marec B, Munnich A, Le Merrer M, Bonaïti-Pellié C. Segregation analysis in nonsyndromic holoprosencephaly. *Am J Med Genet*. 1998 May 1;77(2):139–43.

28. Muenke M, Beachy PA. Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly. *Curr Opin Genet Dev.* 2000 Jun;10(3):262–9.
29. Cordero DR, Bendavid C, Shanske AL, Haddad BR, Muenke M. Holoprosencephaly-Polydactyly syndrome: in search of an etiology. *Eur J Med Genet.* 2008 Apr;51(2):106–12.
30. Bendavid C, Dupé V, Rochard L, Gicquel I, Dubourg C, David V. Holoprosencephaly: An update on cytogenetic abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Feb 15;154C(1):86–92.
31. Roessler E, Muenke M. The molecular genetics of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Feb 15;154C(1):52–61.
32. Weaver DD, Solomon BD, Akin-Samson K, Kelley RI, Muenke M. Cyclopia (synophthalmia) in Smith-Lemli-Opitz syndrome: First reported case and consideration of mechanism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Feb 15;154C(1):142–5.
33. Dupé V, Rochard L, Mercier S, Le Pétilion Y, Gicquel I, Bendavid C, et al. NOTCH, a new signaling pathway implicated in holoprosencephaly. *Hum Mol Genet.* 2011 Mar 15;20(6):1122–31.
34. Mercier S, Dubourg C, Garcelon N, Campillo-Gimenez B, Gicquel I, Belleguic M, et al. New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet.* 2011 Nov;48(11):752–60.
35. Simonis N, Migeotte I, Lambert N, Perazzolo C, de Silva DC, Dimitrov B, et al. FGFR1 mutations cause Hartsfield syndrome, the unique association of holoprosencephaly and ectrodactyly. *J Med Genet.* 2013 Sep;50(9):585–92.
36. Mouden C, de Tayrac M, Dubourg C, Rose S, Carré W, Hamdi-Rozé H, et al. Homozygous STIL mutation causes holoprosencephaly and microcephaly in two siblings. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117418.
37. Dubourg C, Carré W, Hamdi-Rozé 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.
38. Mouden C, Dubourg C, Carré W, Rose S, Quelin C, Akloul L, et al. Complex mode of inheritance in holoprosencephaly revealed by whole exome sequencing. *Clin Genet.* 2016 Jun;89(6):659–68.
39. Hong M, Srivastava K, Kim S, Allen BL, Leahy DJ, Hu P, et al. BOC is a modifier gene in holoprosencephaly. *Hum Mutat.* 2017;38(11):1464–70.
40. Hu T, Kruszka P, Martinez AF, Ming JE, Shabason EK, Raam MS, et al. Cytogenetics and holoprosencephaly: A chromosomal microarray study of 222 individuals with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Jun;178(2):175–86.

41. Kruszka P, Muenke M. Syndromes associated with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Jun;178(2):229–37.
42. Hinreiner S, Wieczorek D, Mueller D. Further evidence for complex inheritance of holoprosencephaly: Lessons learned from pre- and postnatal diagnostic testing in Germany. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Jun;178(2):198–205.
43. Dubourg C, Kim A, Watrin E, de Tayrac M, Odent S, David V, et al. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Jun;178(2):258–69.
44. Jellinger K, Gross H, Kaltenböck E, Grisold W. Holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum: frequency of associated malformations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1981;55(1):1–10.
45. Golden JA. Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly. *Brain Dev.* 1999 Dec;21(8):513–21.
46. Cohen MM. Problems in the definition of holoprosencephaly. *Am J Med Genet.* 2001 Oct 15;103(3):183–7.
47. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol.* 2001 Dec;16(12):918–31.
48. Yamada S. Embryonic holoprosencephaly: pathology and phenotypic variability. *Congenit Anom.* 2006 Dec;46(4):164–71.
49. Shiota K, Yamada S, Komada M, Ishibashi M. Embryogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 15;143A(24):3079–87.
50. Yamada S, Itoh H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, et al. Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. *Anat Rec Hoboken NJ* 2007. 2007 Mar;290(3):259–67.
51. Castori M, Douzgou S, Silvestri E, Encha-Razavi F, Dallapiccola B. Reassessment of holoprosencephaly-diencephalic hamartoblastoma (HDH) association. *Am J Med Genet A.* 2007 Feb 1;143A(3):277–84.
52. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn.* 2009 Apr;29(4):340–54.
53. Pasquier L, Marcorelles P, Loget P, Pelluard F, Carles D, Perez M-J, et al. Rhombencephalosynapsis and related anomalies: a neuropathological study of 40 fetal cases. *Acta Neuropathol (Berl).* 2009 Feb;117(2):185–200.
54. Guimiot F, Marcorelles P, Aboura A, Bonyhay G, Patrier S, Menez F, et al. Giant diencephalic hamartoma and related anomalies: a newly recognized entity distinct from the Pallister-Hall syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Jun;149A(6):1108–15.

55. Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly. *J Clin Invest*. 2009 Jun;119(6):1403–13.
56. Shiota K, Yamada S. Early pathogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):22–8.
57. Marcorelles P, Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):109–19.
58. Orioli IM, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Canfield MA, et al. Cyclopia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Nov 15;157C(4):344–57.
59. Huss S, Fronhoffs F, Gembruch U, Loeffler K, Born M, Gessi M, et al. An acardiac twin with advanced brain development and a minor form of holoprosencephaly and intracerebral retina-like pigmented tissue: a case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2011 Oct;14(5):411–7.
60. Fallet-Bianco C. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Jun;178(2):214–28.
61. Barr M, Cohen MM. Holoprosencephaly survival and performance. *Am J Med Genet*. 1999 Jun 25;89(2):116–20.
62. Plawner L, Clegg N, Kinsman S, Delgado M. Prolonged survival and childhood-onset epilepsy in alobar holoprosencephaly. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2000 Apr;16(4):195.
63. Plawner LL, Delgado MR, Miller VS, Levey EB, Kinsman SL, Barkovich AJ, et al. Neuroanatomy of holoprosencephaly as predictor of function: beyond the face predicting the brain. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1058–66.
64. Lewis AJ, Simon EM, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, Levey E, et al. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: a distinct cliniconeuroradiologic subtype. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1860–5.
65. Hahn JS, Delgado MR, Clegg NJ, Sparagana SP, Gerace KL, Barkovich AJ, et al. Electroencephalography in holoprosencephaly: findings in children without epilepsy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2003 Oct;114(10):1908–17.
66. Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol*. 2004 Aug;31(2):79–88.
67. Yang M-T, Lee W-T, Peng SS, Lin H-C, Tseng C-L, Liang J-S, et al. The roles of electroencephalography and neuroimaging in children with holoprosencephaly. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2004 Sep;6(3):173–80.

68. Leevers HJ, Roesler CP, Flax J, Benasich AA. The Carter Neurocognitive Assessment for children with severely compromised expressive language and motor skills. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Mar;46(3):287–303.
69. Roesler CP, Paterson SJ, Flax J, Hahn JS, Kovar C, Stashinko EE, et al. Links between abnormal brain structure and cognition in holoprosencephaly. *Pediatr Neurol*. 2006 Dec;35(6):387–94.
70. Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma R, Hoshino A, Kimura H, et al. High-dose lorazepam for convulsive status epilepticus in an infant with holoprosencephaly. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2010 Aug;52(4):664–7.
71. Afra P, Adamolekun B. EEG findings in an adult with severe case of alobar holoprosencephaly. *Seizure*. 2011 Nov;20(9):731–4.
72. Weiss K, Kruszka PS, Levey E, Muenke M. Holoprosencephaly from conception to adulthood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Jun;178(2):122–7.
73. Weiss K, Kruszka P, Guillen Sacoto MJ, Addissie YA, Hadley DW, Hadsall CK, et al. In-depth investigations of adolescents and adults with holoprosencephaly identify unique characteristics. *Genet Med*. 2018 Jan;20(1):14–23.
74. Traggiai C, Stanhope R. Endocrinopathies associated with midline cerebral and cranial malformations. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):252–5.
75. Roessler E, Du Y-Z, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillissen-Kaesbach G, et al. Loss-of-function mutations in the human *GLI2* gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13424–9.
76. Lazaro L, Dubourg C, Pasquier L, Le Duff F, Blayau M, Durou M-R, et al. Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):21–4.
77. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Jan;16(1):87–92.
78. Hahn JS, Hahn SM, Kammann H, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, et al. Endocrine disorders associated with holoprosencephaly. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2005 Oct;18(10):935–41.
79. Jubinsky PT, Shanske AL, Pixley FJ, Montagna C, Short MK. A syndrome of holoprosencephaly, recurrent infections, and monocytosis. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 15;140(24):2742–8.
80. Guilmin-Crépon S, Garel C, Baumann C, Brémond-Gignac D, Bailleul-Forestier I, Magnier S, et al. High proportion of pituitary abnormalities and other congenital defects in children with congenital nasal pyriform aperture stenosis. *Pediatr Res*. 2006 Oct;60(4):478–84.

81. Haas D, Morgenthaler J, Lacbawan F, Long B, Runz H, Garbade SF, et al. Abnormal sterol metabolism in holoprosencephaly: studies in cultured lymphoblasts. *J Med Genet.* 2007 May;44(5):298–305.
82. Cohen MM. Hedgehog signaling: endocrine gland development and function. *Am J Med Genet A.* 2010 Jan;152A(1):238–44.
83. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev.* 2009 Nov;85(11):705–12.
84. Secco A, Allegri AEM, di Iorgi N, Napoli F, Calcagno A, Bertelli E, et al. Posterior pituitary (PP) evaluation in patients with anterior pituitary defect associated with ectopic PP and septo-optic dysplasia. *Eur J Endocrinol.* 2011 Sep;165(3):411–20.
85. Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A, Valavani E, Magiakou M-A, Kanaka-Gantenbein C, et al. Pituitary stalk interruption syndrome and isolated pituitary hypoplasia may be caused by mutations in holoprosencephaly-related genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):E779-784.
86. Karthikeyan A, Abid N, Sundaram PCB, Shaw NJ, Barrett TG, Högler W, et al. Clinical characteristics and management of cranial diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2013;26(11–12):1041–6.
87. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, Arnhold IJP, França MM, Gerkes EH, et al. Pathogenic mutations in *GLI2* cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. *J Med Genet.* 2014 Jun;51(6):413–8.
88. Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL. Pediatric Central Diabetes Insipidus: Brain Malformations Are Common and Few Patients Have Idiopathic Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):3074–80.
89. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AEM, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):415–36.
90. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel J-C, Léger J. Central Diabetes Insipidus in Infancy With or Without Hypothalamic Adipsic Hypernatremia Syndrome: Early Identification and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):635–43.
91. Kauvar EF, Muenke M. Holoprosencephaly: recommendations for diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Dec;22(6):687–95.
92. Levey EB, Stashinko E, Clegg NJ, Delgado MR. Management of children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Feb 15;154C(1):183–90.
93. Raam MS, Solomon BD, Muenke M. Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr.* 2011 Jun;48(6):457–66.

94. Andrew MJ, Parr JR, Sullivan PB. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012 Dec;97(6):222–9.
95. Vernon-Roberts A, Sullivan PB. Fundoplication versus postoperative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 28;(8):CD006151.
96. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1684-1695.
97. Baker L, Beres AL, Baird R. A systematic review and meta-analysis of gastrostomy insertion techniques in children. *J Pediatr Surg*. 2015 May;50(5):718–25.
98. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2016 Nov;20(6):810–5.
99. Hansen E, Qvist N, Rasmussen L, Ellebaek MB. Postoperative complications following percutaneous endoscopic gastrostomy are common in children. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2017 Jul;106(7):1165–9.
100. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):242–64.
101. Guillen-Sacoto MJ, Martinez AF, Abe Y, Kruszka P, Weiss K, Everson JL, et al. Human germline hedgehog pathway mutations predispose to fatty liver. *J Hepatol*. 2017 Oct;67(4):809–17.
102. Machado MV, Diehl AM. Hedgehog signalling in liver pathophysiology. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):550–62.
103. Nanni L, Ming JE, Du Y, Hall RK, Aldred M, Bankier A, et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001 Jul 22;102(1):1–10.
104. Kjaer I, Becktor KB, Lisson J, Gormsen C, Russell BG. Face, palate, and craniofacial morphology in patients with a solitary median maxillary central incisor. *Eur J Orthod*. 2001 Feb;23(1):63–73.
105. Richieri-Costa A, Ribeiro LA. Single maxillary central incisor, holoprosencephaly, and holoprosencephaly-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 1;140(23):2594–7.
106. Bütow K-W. Construction of the congenitally missing columella in midline clefts. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2007 Oct;35(6–7):287–92.

107. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Apr 9;1:12.
108. El-Jaick KB, Fonseca RF, Moreira MA, Ribeiro MG, Bolognese AM, Dias SO, et al. Single median maxillary central incisor: new data and mutation review. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Aug;79(8):573–80.
109. DiBiase AT, Cobourne MT. Beware the solitary maxillary median central incisor. *J Orthod*. 2008 Mar;35(1):16–9.
110. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Mercier S, Raam MS, Odent S, Muenke M. Holoprosencephaly flashcards: A summary for the clinician. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 Feb 15;154C(1):3–7.
111. Lygidakis NN, Chatzidimitriou K, Petrou N, Lygidakis NA. Solitary median maxillary central incisor syndrome (SMMCI) with congenital nasal puriform aperture stenosis: literature review and case report with comprehensive dental treatment and 14 years follow-up. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2013 Dec;14(6):417–23.
112. Klein OD, Oberoi S, Huysseune A, Hovorakova M, Peterka M, Peterkova R. Developmental disorders of the dentition: an update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Nov;163C(4):318–32.
113. Pseiner BC. Premolar transplantation in a patient with solitary median maxillary central incisor syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2014 Dec;146(6):786–94.

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 – 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, et Mme Anne HUGON, chargée de projets au sein de la filière DefiScience pour les aspects organisationnels.

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 :

- . Dr Sylvie BRAU, médecin de rééducation fonctionnelle pédiatre, Institut d'Education Motrice, APF/Handas, Chartres de Bretagne (35)
- . Dr Laurence DERIEUX, ophtalmo-pédiatre, Caen
- . Dr Christèle DUBOURG, généticienne moléculaire, Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes
- . Pr Nadia BAHI-BUISSON, neurologue pédiatre, Hôpital Necker-Enfant Malades et CRMR « épilepsies rares », Paris
- . Dr Alain DABADIE, gastro-entérologue pédiatre, CHU Hôpital Sud & CRMR « maladies digestives rares », 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'AFSR ²
- . 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 le le site internet du centre de référence (www.feclad.org).

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).

² 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.favre@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 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**
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

Dr 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**
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

- **Nancy**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
 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**
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »
 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 - Centres 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 Référence 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 BAHY-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 Référence 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
Service de génétique médicale
1 Avenue Molière
67200 STRASBOURG
Tél : 33 (0)3 88 12 81 20
 - 1 - Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »**
Dr Elise SCHAEFER
Courriel : elise.schaefer@chru-strasbourg.fr
 - 2 - Centres de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares**
Dr Salima EL CHEHADEH
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.