

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **MICROCEPHALIES PRIMITIVES ASPM, WDR62 et CDK5RAP2**

Texte du PNDS - Décembre 2021

Centres de référence Anomalies du développement et  
syndromes malformatifs

*Filière AnDDI-Rares*

Coordonnateur : Dr Sandrine PASSEMARD – CHU Robert Debré

## Sommaire

Sommaire.....	2
Liste des abréviations.....	6
Préambule.....	8
Synthèse à destination du médecin traitant.....	8
Caractéristiques de la maladie .....	8
Diagnostic.....	9
Prise en charge.....	9
Conseil génétique.....	10
Rôles du médecin généraliste .....	10
Informations utiles.....	10
Texte du PNDS .....	11
<b>1</b> Introduction .....	11
<b>1.1</b> Le gène <i>ASPM</i> .....	11
1.1.1 Physiopathologie .....	11
1.1.2 Présentation clinique .....	11
1.1.3 Variations du gène <i>ASPM</i> .....	12
<b>1.2</b> Le gène <i>WDR62</i> .....	12
1.2.1 Physiopathologie .....	12
1.2.2 Présentation clinique .....	12
1.2.3 Variations du gène <i>WDR62</i> .....	13
<b>1.3</b> Le gène <i>CDK5RAP2</i> .....	13
1.3.1 Physiopathologie .....	13
1.3.2 Présentation clinique .....	14
1.3.3 Variations du gène <i>CDK5RAP2</i> .....	14
1.3.4 Génétique et hérédité .....	14
<b>2</b> Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	15
<b>3</b> Diagnostic et évaluation initiale.....	16
<b>3.1</b> Objectifs.....	16
<b>3.2</b> Professionnels impliqués .....	16
<b>3.3</b> Circonstances de découverte.....	16
3.3.1 En période anténatale .....	16
3.3.2 Dans l'enfance.....	17
3.3.3 A l'âge adulte.....	17

3.3.4	Suspicion du diagnostic.....	17
3.3.4.1	Signes cliniques communs aux microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2.....	17
3.3.4.2	Spécificités des microcéphalies primitives ASPM.....	18
3.3.4.3	Spécificités des microcéphalies primitives WDR62.....	18
3.3.4.4	Spécificités des microcéphalies primitives CDK5RAP2.....	18
<b>3.3.5</b>	Confirmation du diagnostic.....	19
<b>3.3.6</b>	Diagnostics différentiels.....	19
<b>3.3.7</b>	Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités.....	20
3.3.7.1	Bilan préalable.....	20
3.3.7.2	Retard de développement moteur et langagier.....	23
3.3.7.3	Trouble du développement intellectuel.....	23
3.3.7.4	Troubles du comportement.....	24
3.3.7.5	Troubles de la régulation émotionnelle.....	24
3.3.7.6	Troubles du sommeil.....	25
3.3.7.7	Troubles visuels.....	25
3.3.7.8	Surdité.....	25
3.3.7.9	Complications orthopédiques.....	25
<b>3.3.8</b>	Annonce du diagnostic et information du patient.....	25
<b>3.3.9</b>	Conseil génétique.....	26
<b>4</b>	Prise en charge et suivi.....	27
<b>4.1</b>	Objectifs.....	27
<b>4.2</b>	Professionnels impliqués et fréquence de suivi.....	27
<b>4.3</b>	Prise en charge thérapeutique.....	28
4.3.1	Épilepsie.....	28
4.3.2	Neurologie pédiatrique ou adulte.....	29
4.3.3	Troubles du langage oral / écrit – Orthophonie.....	29
4.3.4	Troubles de l'attention et des fonctions exécutives.....	30
4.3.5	Troubles du comportement.....	30
4.3.6	Troubles moteurs, orthopédiques.....	30
4.3.7	Ophtalmologie.....	30
4.3.8	ORL.....	31
4.3.9	Orthopédie/ médecin de rééducation fonctionnelle/ neuropédiatre.....	31
4.3.10	Sommeil.....	31
4.3.11	Difficultés alimentaires.....	31
4.3.12	Endocrinologie.....	32
4.3.13	Accompagnement familial.....	32

<b>4.4</b>	Parcours médico-social, programme éducatif .....	32
4.4.1	De 0 à 6 ans .....	32
4.4.2	De 6 à 15 ans .....	33
<b>4.5</b>	Surveillance .....	34
<b>4.6</b>	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	35
<b>4.7</b>	Diagnostic prénatal .....	35
<b>4.8</b>	Associations de patients .....	35
<b>5</b>	Annexe 1. Tableau de suivi.....	37
<b>6</b>	Annexe 2. Liste des participants .....	39
<b>6.1</b>	Coordination.....	39
<b>6.2</b>	Rédacteurs.....	39
<b>6.3</b>	Relecteurs.....	39
<b>6.4</b>	Déclaration d'intérêt .....	39
<b>7</b>	Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence.....	40
	Filières de Santé.....	40
<b>7.1</b>	Filière AnDDI-Rares.....	40
<b>7.2</b>	Filière DéfiScience .....	40
	Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares .....	40
<b>7.3</b>	CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France (Coordonnateur Pr Alain VERLOES).....	40
7.3.1	CRMR coordonnateur.....	40
7.3.2	CRMR constitutifs – secteur génétique médicale .....	40
7.3.3	CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM) ....	40
7.3.4	CCMR – secteur génétique médicale .....	41
7.3.5	CCMR - secteur anomalies des membres (CEREFAM) .....	41
<b>7.4</b>	Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares .....	42
7.4.1	Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE) .....	42
7.4.2	Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT) .....	42
7.4.3	Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT).....	43
7.4.4	Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE) .....	43
7.4.5	Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY) .....	44
<b>7.5</b>	CRMR Déficiences Intellectuelles de causes rares, Filière DéfiScience ....	44
7.5.1	CRMR coordonnateur, Déficiences Intellectuelles de causes rares (Coordonnateur Dr Delphine Héron) .....	44
7.5.2	Région Ile de France .....	44
7.5.3	Région Sud Est.....	45
7.5.4	Région Est.....	45

7.5.5	Région Ouest.....	46
7.5.6	Régions Sud-Ouest, Occitanie, Réunion .....	46
7.5.7	Région Nord .....	46
<b>8</b>	<b>Annexe 4 : Stratégie de Recherche documentaire.....</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>Annexe 5 : Bibliographie .....</b>	<b>48</b>

## Liste des abréviations

ACPA : Analyse chromosomique sur puce à ADN  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AESHi : Accompagnant Elève en Situation de Handicap individualisé  
ALD : Affection de longue durée  
ASPM : Abnormal Spindle-like Microcephaly Associated  
BMT-i : Batterie Modulable de Test  
BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function  
CAMSP : Centre d'action médico-social précoce  
CBCL : Child Behavior Checklist  
CDK5RAP2 : CDK5 regulatory subunit associated protein 2  
CMS : Children Memory Scale  
DI : Déficience intellectuelle  
DS : Déviations standard  
EEG : Electroencéphalogramme  
ES : Exome sequencing  
ETP : Education thérapeutique du patient  
GH : Growth hormone  
GS : Genome sequencing  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IME : Institut médico-éducatif  
iPSCs : Induced pluripotent stem cells ou cellules pluripotentes induites  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
LSF : Langue des signes française  
LOF : Variant tronquant conduisant à une perte de fonction du gène (loss-of-function)  
LTG : Lamotrigine  
MDPH : Maison départementale des personnes handicapées  
MEM : Wechsler Memory Scale  
MPC : Matrice péri-centriolaire  
NEPSY II: Developmental Neuropsychological Assessment, 2nd edition  
OCT : Tomographie de cohérence optique  
ORL : Oto-rhino-laryngologie  
PC : périmètre crânien

PEV : potentiels évoqués visuels  
PMI : Protection maternelle infantile  
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins  
PPS : Projet personnalisé de scolarisation  
RCIU : retard de croissance intra-utérin  
TEA-Ch: Test of Every Day Attention for Children  
SA : semaines d'aménorrhée  
SESSAD : Service d'éducation spéciale et de soins à domicile  
TDA-H : Troubles de l'Attention et Hyperactivité  
TSA : Trouble du spectre autistique  
RGO : reflux gastro-oesophagien  
VABS : Vineland Adaptive Behavior Scales  
VPA : Valproate de Sodium  
WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th edition  
WDR62: WD repeat domain 62  
WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children, 5th edition  
WPPSI-IV: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 4<sup>th</sup> edition  
ZSV : zone sus-ventriculaire  
ZV: zone ventriculaire

## Préambule

Le PNDS sur les microcéphalies primitives 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](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins dans le cas d'une demande de reconnaissance d'une affection longue durée (ALD).

La méthodologie d'élaboration du PNDS et de recherche bibliographique, ainsi qu'une présentation descriptive de toutes les publications retenues pour la rédaction, figurent dans le document « argumentaire », joint au PNDS. Cependant, pour aider le lecteur à retrouver un article sans avoir à consulter l'argumentaire, les références bibliographiques sont citées au fil du texte et listées par ordre alphabétique en fin du présent document.

## Synthèse à destination du médecin traitant

### Caractéristiques de la maladie

La microcéphalie primitive est une microcéphalie congénitale définie par un périmètre crânien (PC) inférieur ou égal à -2DS pour l'âge et le sexe à la naissance et inférieur à -3DS après l'âge de 6 mois. Elle peut parfois être identifiable pendant la grossesse.

Les microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2* peuvent toucher aussi bien les filles que les garçons. Il s'agit de maladies rares dont l'incidence est entre 1/50 000 et 1/150 000.

Les microcéphalies primitives peuvent être associées à un retard neuro-moteur et de langage oral qui pourront révéler un trouble du développement intellectuel de degré variable, et des troubles du comportement.

Dans les microcéphalies primitives causées par des variations dans les gènes *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*, la microcéphalie est en général isolée, c'est à dire que c'est le seul symptôme. La croissance staturopondérale est le plus souvent normale même s'il n'est pas rare qu'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) soit décelé, mais il est alors suivi d'un rattrapage de la courbe staturopondérale dans les deux premières années de vie.



Dans les microcéphalies primitives ASPM et CDK5RAP2, la majorité des patients n'ont pas de signes neurologiques systématisés, contrairement aux patients atteints de microcéphalies primitives WDR62 qui présentent fréquemment une hémiparésie ou une tétraparésie spastique.

Des crises d'épilepsie surviennent chez près de 30% des individus (Duerinckx et al., 2021), principalement ceux qui ont une microcéphalie primitive WDR62 et cela révèle souvent une malformation du développement cortical associée à la microcéphalie (polymicrogyrie, pachygyrie, hétérotopies neuronales, dysplasie corticale, microlissencéphalie ou schizencéphalie). Les crises sont de tous types, spasmes épileptiques (dans le cadre ou non d'un syndrome des spasmes infantiles), crises focales ou crises généralisées toniques ou cloniques. Les complications orthopédiques sont fréquentes chez les patients qui présentent des malformations du développement cortical.

Une atteinte neurosensorielle est fréquente dans les microcéphalies primitives CDK5RAP2 : Une surdité survient chez la moitié de ces patients. Des anomalies de pigmentation de la rétine sont également observées chez tous les patients.

## Diagnostic

Les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 sont des affections autosomiques récessives liées à des variations bi-alléliques (homozygotes ou hétérozygotes composites) pathogènes ponctuelles (changement d'une ou de quelques bases de l'ADN) ou des grandes délétions bi-alléliques affectant la séquence des gènes *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*. Ces variations génétiques ont pour conséquences l'absence ou la perte de fonction des protéines ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2. Lorsque la microcéphalie primitive ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2 est suspectée cliniquement (analyse de la courbe du périmètre crânien et évaluation neurologique), une analyse spécifique de l'un de ces gènes peut être demandée (séquençage direct par méthode de Sanger). Mais le diagnostic est plus souvent posé grâce au séquençage haut-débit de panels de gènes, de l'analyse de l'exome ou du génome.

## Prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2. Le traitement est symptomatique et vise à éviter les complications de la maladie par des traitements médicamenteux, des soins médicaux et/ou chirurgicaux et une rééducation/réadaptation. La prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire est primordiale. Elle s'adapte à chaque patient. Les rééducations associent kinésithérapie motrice, psychomotricité, orthophonie, et/ou soutien psychologique.

Une prise en charge médicale multidisciplinaire est nécessaire à tous les âges de la vie avec recours selon les besoins de chaque patient à différents spécialistes tels que neurologue, généticien, neuropédiatre, pédiatre, orthopédiste, médecin de rééducation fonctionnelle, pédopsychiatre, ophtalmologiste, ORL et gastro-entérologue. Le suivi endocrinologique, cardiologique, et néphrologique est plus rarement nécessaire.

La surveillance est principalement axée sur le développement neurologique, les troubles du comportement, les troubles du sommeil, la survenue d'une épilepsie, d'une scoliose, la surveillance de l'audition et de la vision, ainsi que le statut nutritionnel les deux premières années de vie, et l'hygiène dentaire.

## Conseil génétique

La transmission des microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 est autosomique récessive. Le risque pour des parents de donner naissance à un autre enfant atteint est de 25% à chaque grossesse. Il est proposé au couple la réalisation d'un diagnostic prénatal pour écarter ce risque de récurrence.

## Rôles du médecin généraliste

- Dépister le diagnostic en mesurant le périmètre crânien régulièrement et en réalisant la courbe du PC dans le carnet de santé de chaque enfant
- Orienter l'enfant vers un service de génétique clinique et de neurologie pédiatrique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités des microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 selon les recommandations du PNDS.
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes : développement psychomoteur, épilepsie, audition, vision, croissance, état nutritionnel
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : croissance staturo-pondérale, vérification et mise à jour des vaccinations, dépistages systématiques, prise en charge des maladies infectieuses.
- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique et dans leurs démarches administratives.

## Informations utiles

- Site de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Site Orphanet : <https://www.orpha.net>
- Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des Personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- APF France Handicap : <https://www.apf-francehandicap.org/>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

Les premiers gènes de microcéphalie ont été localisés pour la première fois en 1999 par l'équipe du Pr Geoffrey Woods (Roberts et al., 1999) qui a désigné leur locus par l'acronyme MCPH (MicroCephalY Primitive, Human) suivi d'un numéro (MCPH1, MCPH2...). Les gènes correspondants ont été identifiés dans les années 2000. Les trois formes de microcéphalie dont nous discutons le diagnostic et la prise en charge dans ce PNDS sont liées à des variations dans 3 gènes : *ASPM* (locus MCPH5), *WDR62* (locus MCPH2) et *CDK5RAP2* (locus MCPH). Ces gènes codent des protéines impliquées dans le contrôle de la division cellulaire des progéniteurs neuronaux. Le dysfonctionnement de ces gènes modifie le contrôle subtil par lequel l'organisme fixe le nombre final de neurones formés à partir des progéniteurs neuronaux. Ces cellules souches sont à l'origine de l'ensemble des cellules qui peuplent notre cerveau. Dans ces maladies, la division cellulaire de ces progéniteurs est anormale et elle induit une différenciation précoce et/ou une mort cellulaire.

Ils existent de très nombreuses autres formes de microcéphalie génétique qui affectent d'autres protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire. Nous nous focalisons ici sur les 3 formes les plus communes.

### 1.1 Le gène *ASPM*

#### 1.1.1 Physiopathologie

Le gène *ASPM* code une protéine ubiquitaire localisée au pôle du fuseau mitotique en métaphase. *ASPM* est nécessaire pour maintenir les divisions symétriques prolifératives des cellules neuroépithéliales et cellules gliales radiaires en contrôlant l'orientation du fuseau mitotique. L'absence d'*ASPM* dans ces modèles conduit à un épuisement prématuré du pool de progéniteurs et à une insuffisance de production neuronale dans ces cerveaux. Le gène *ASPM* est localisé sur le chromosome 1 (1q31.3) et comprend 23 exons. Les premières variations ont été identifiées en 2002 (Bond et al., 2002). Depuis lors, plus de 200 variations ponctuelles et délétions du gène *ASPM* ont été rapportées (voir (Verloes et al., 2020)). *ASPM* est le gène le plus fréquemment muté dans la microcéphalie primitive (Verloes et al., 2020).

#### 1.1.2 Présentation clinique

Le spectre phénotypique est maintenant bien connu grâce à la publication de séries ou de patients isolés. Près de 50 patients avec une variation pathogène dans *ASPM* ont été identifiés en France (Letard et al., 2018). La microcéphalie primitive *ASPM* se traduit par une microcéphalie identifiée au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse dans 23 cas sur 47 (49%), avec un PC de naissance inférieur ou égal à -2 DS. Le défaut relatif de croissance du cerveau se majore dans l'enfance : le PC peut atteindre -11 DS à l'âge adulte. Des difficultés alimentaires peuvent être observées lors des deux premières années de vie, mais se corrigent spontanément. Le développement psychomoteur est relativement préservé : 60% des enfants atteints marchent avant 18 mois. En revanche, un retard de langage est très fréquent. Seuls 17% de ces enfants font des phrases à 3 ans. Une hyperkinésie est rapportée chez un tiers d'entre eux dès l'âge de 5 ans.

Le retentissement cognitif de la microcéphalie primitive ASPM est difficile à apprécier puisque seuls 5% de l'ensemble des enfants rapportés dans la littérature ont pu être évalués sur le plan neuropsychologique. La déficience intellectuelle semble fréquente, de degré variable, légère, modérée ou sévère. Le coefficient de développement moyen sur 17 enfants est de 50 +/- 23 DS (30-104). Quarante enfants ont pu bénéficier des échelles de Wechsler, avec un QI total moyen de 57.5 +/- 10 DS (40-82). Cependant malgré leur déficience, ces patients ont une préservation complète de leurs capacités mnésiques à long terme (Passemard et al., 2016). La réduction de leur volume cérébral et cortical, qui peut aller jusqu'à 50% de celui des témoins du même âge, n'affecte pas le volume de leurs hippocampes, siège de la mémoire à long terme (Passemard et al., 2016).

Sur le plan neurologique, des crises épileptiques sont rapportées chez 10 enfants sur 47 (21%), jamais avant 6 mois de vie et répondent généralement à une monothérapie antiépileptique. Les malformations du développement cortical associées à la microcéphalie sont rares. La gyration corticale est presque toujours simplifiée.

De très rares malformations extra neurologiques ont été identifiées, sans que le lien causal n'ait été établi [kystes rénaux chez un patient (Passemard et al., 2009), polydactylie pré-axiale chez un patient (Ahmad et al., 2017), insuffisance tricuspide chez un patient (Ariani et al., 2013), surdité chez un patient (Darvish et al., 2010) et taches hypo-hyperpigmentées chez 6 patients (Letard et al., 2018)]. Un patient est décédé d'une leucémie myéloïde aigue (Al-Gazali and Ali, 2010).

### 1.1.3 Variations du gène *ASPM*

Les anomalies génétiques rapportées incluent des variations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites (substitutions ou petites insertions/délétions nucléotidiques) dans *ASPM*. Parmi ces variations ponctuelles, la grande majorité d'entre elles sont des variations qui conduisent à une protéine tronquée (variations non-sens, variations conduisant à un décalage du cadre de lecture, variations affectant un site d'épissage), seules 2 variations faux-sens ont été rapportées ces dernières années sur les 206 variations décrites (voir (Letard et al., 2018; Verloes et al., 1993). De rares délétions de grande taille ont été rapportées.

## 1.2 Le gène *WDR62*

### 1.2.1 Physiopathologie

Le gène *WDR62* (WD repeat domain 62) code une protéine localisée aux pôles du fuseau mitotique. *WDR62* a été identifié en 2010 par trois équipes de manière quasi-simultanée (Bilgüvar et al., 2010; Nicholas et al., 2010; Yu et al., 2010). Il interagit avec *ASPM*, tous deux jouant un rôle important dans la croissance cérébrale. *WDR62* est composé de 32 exons. Depuis 2010, plus de 66 variations ponctuelles et délétions du gène ont été rapportées (Ruaud et al., 2021)). Il s'agit de la 2<sup>ème</sup> cause de microcéphalie primitive, après *ASPM*.

### 1.2.2 Présentation clinique

Dix-sept patients avec une variation pathogène dans *WDR62* ont été rapportés en France. La microcéphalie primitive *WDR62* ne se détecte pas toujours en anténatal, le PC à la naissance pouvant être normal (-0.5 à -3.5 DS, moyenne -1,7 +/- 0.9 DS à la naissance). La cinétique de croissance s'infléchit progressivement dans l'enfance pour atteindre en moyenne -6,5 DS à l'âge adulte. La croissance staturo-pondérale

n'est pas affectée. Les acquisitions motrices sont retardées avec un âge médian de la marche à 19 mois. Un peu moins de 20% de ces patients n'acquièrent pas la marche (Ruaud et al., 2021). Par ailleurs, la majorité d'entre eux ont un retard de langage. Environ 70% des patients sont capables de faire des phrases simples. Une épilepsie est rapportée chez environ 40% des patients. Il s'agit de spasmes épileptiques (dans le cadre ou non d'un syndrome des spasmes infantiles), crises focales ou crises généralisées débutant dans les deux premières années de vie. Tous les types de crises généralisées sont rapportés (toniques, cloniques, atoniques, myocloniques et absences). La majorité des patients ne répondent pas à une monothérapie et nécessitent une bi ou une tri-thérapie antiépileptique. Un syndrome pyramidal ou un syndrome cérébelleux d'emblée qui tend à s'améliorer avec le temps sont souvent retrouvés à l'examen. Un adolescent a été rapporté avec une ataxie progressive dans la deuxième décennie de vie (Ruaud et al., 2021). L'imagerie cérébrale n'est que très rarement normale et montre chez 75% des patients une pachygyrie et une gyration simplifiée. Dans 25% cas, elle montre des malformations sévères du développement cortical (schizencéphalie, lissencéphalie, polymicrogyrie, hétérotopies nodulaires)(Ruaud et al., 2021).

Onze enfants ont pu être évalués sur le plan neuropsychologique par une échelle de Wechsler ou par une évaluation de leur comportement adaptatif (Vineland Adaptive Behavior Scales, VABS). Trente pourcents d'entre eux présentaient une déficience intellectuelle légère, 35% une déficience intellectuelle modérée et 35% une déficience intellectuelle sévère (inaccessible aux tests de Wechsler). Le QI total moyen pour les 7 enfants évaluables est de 51.8 +/- 12.6 DS (40-70). L'évaluation de leur comportement adaptatif a mis en évidence une relative autonomie dans la vie quotidienne et des interactions sociales relativement préservées (respectivement 54.4 +/- 11.6 DS pour l'autonomie et 47.1 +/- 12.4 DS pour la socialisation, versus 38.3 +/- 7.7 DS pour la communication, et 37.7 +/- 5.7 DS pour le domaine moteur (Ruaud et al., 2021)).

### 1.2.3 Variations du gène *WDR62*

Les anomalies génétiques rapportées incluent des variations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites (substitutions ou petites insertions/délétions nucléotidiques) dans *WDR62*. Les variants sont répartis tout le long du gène à l'exception des exons 5, 19, 24, 25 et 26 sans corrélation génotype/phénotype. 31/66 variants sont localisés dans les domaines WD et il y a significativement moins de malformations corticales sévères chez ces patients (Ruaud et al., 2021).

## 1.3 Le gène *CDK5RAP2*

### 1.3.1 Physiopathologie

Le gène *CDK5RAP2* (the cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) regulatory subunit associated protein-encoding gene) code une protéine de la matrice protéique (MPC) qui entoure les 2 centrioles, lesquels constituent ensemble (PCM et centrioles) le centrosome. *CDK5RAP2* joue un rôle essentiel dans la cohésion du centrosome (Fu and Glover, 2012). Le gène *CDK5RAP2* est localisé sur le chromosome 9 (9q34) et comprend 23 exons (Bond et al., 2005). Depuis lors, plus de 25 variations ponctuelles ont été rapportées (voir (Nasser et al., 2020)). Les variations du gène *CDK5RAP2*



arrivent en 4<sup>ème</sup> position des microcéphalies primitives, après les variations dans *ASPM*, *WDR62*, et *MCPH1*.

### 1.3.2 Présentation clinique

Seules de petites séries ou des cas isolés ont été publiés. Cette forme de microcéphalie primitive reste rare et le spectre phénotypique est peu décrit. Sept patients avec une variation pathogène dans *CDK5RAP2* ont été identifiés en France (Nasser et al., 2020). La microcéphalie primitive *CDK5RAP2* a des symptômes similaires aux autres microcéphalies primitives en ceci qu'elle se traduit par une microcéphalie dès la naissance (PC inférieur ou égal à -2 DS) qui se majore dans l'enfance pour atteindre un PC jusqu'à -8 DS à l'adolescence (-13 DS à l'âge adulte dans d'autres séries). Elle a pu être également identifiée au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse dans 5 cas sur 7. Des difficultés alimentaires peuvent être observées lors des deux premières années de vie, mais se sont corrigées spontanément. D'autres séries ont rapporté une petite taille chez ces enfants, voire un tableau proche du syndrome de Seckel (Yigit et al., 2015), que nous n'avons pas observé en France. La taille était toujours normale après 5 ans. Le développement moteur était normal chez les 7 enfants, avec une marche acquise avant 18 mois. En revanche, tous avaient un retard de langage. Aucun trouble du comportement n'a été observé chez ces enfants âgés de 4 à 14.5 ans. Aucun n'a fait de crise d'épilepsie. La déficience intellectuelle est légère à modérée (QIT total moyen 54.5 +/- 9.5 DS) (40-67), avec une préservation des capacités de compréhension verbale (75-78 pour 2 patients /5), et/ou de raisonnement visio-spatial (71-75 pour 3 patients / 5). Des taches hypo-hyperpigmentées ont été retrouvées chez les 7 patients (Nasser et al., 2020).

La microcéphalie primitive *CDK5RAP2* se distingue des autres microcéphalies primitives par les manifestations neurosensorielles qui lui sont spécifiquement associées (surdité progressive chez 4 patients et dépôts de lipofuscine rétinienne chez 5 patients sur 7), et la présence constante d'adhésion inter-hypothalamique à l'IRM, en plus de la simplification de la gyration (Nasser et al., 2020).

### 1.3.3 Variations du gène *CDK5RAP2*

Les anomalies génétiques rapportées incluent des variations ponctuelles homozygotes ou hétérozygotes composites (substitutions ou petites insertions/délétions nucléotidiques) dans *CDK5RAP2*. Parmi ces variations ponctuelles, la majorité d'entre elles sont des variations qui conduisent à une protéine tronquée (variations non-sens, variations conduisant à un décalage du cadre de lecture, variations affectant un site d'épissage), seules 4 variations faux-sens ont été rapportées ces dernières années sur les 26 variations décrites (voir (Nasser et al., 2020)). De rares délétions de grande taille ont été rapportées.

### 1.3.4 Génétique et hérédité

Le mode de transmission des microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2* est autosomique récessif, avec pour le couple un risque de récurrence de 25% lors d'une grossesse ultérieure. Le sexe ratio est de 1.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'une microcéphalie primitive.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins dans le cas d'une demande de reconnaissance d'une affection longue durée (ALD).

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). La liste des personnes (professionnels et responsables associatifs) ayant contribué à la rédaction ou la relecture du PNDS en Annexe 2.

La méthodologie d'élaboration du PNDS et de recherche bibliographique, ainsi qu'une présentation descriptive de toutes les publications retenues pour la rédaction, figurent dans le document « argumentaire », joint au PNDS. Cependant, pour aider le lecteur à retrouver un article sans avoir à consulter l'argumentaire, les références bibliographiques sont citées au fil du texte et listées par ordre alphabétique en fin du présent document.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de microcéphalie primitive ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ? <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>
- Comment confirmer le diagnostic ? <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>
- Quelles sont les complications associées, comment les identifier et les prendre en charge ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

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

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>.

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Évoquer le diagnostic de microcéphalie primitive, et ce qui fait la spécificité de celles causées par les variations *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2*
- Confirmer le diagnostic
- Identifier les manifestations et malformations associées
- Informer sur la pathologie et sa prise en charge
- Permettre aux parents un contact avec l'association de patients
- Prodiguer un conseil génétique fiable

### 3.2 Professionnels impliqués

En anténatal, le gynécologue, l'échographiste, le neuropédiatre, le généticien et le foetopathologiste en lien avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal peuvent être impliqués.

Au cours de l'enfance, le médecin généraliste ou le pédiatre peuvent identifier une cinétique de croissance du PC insuffisante et demander un avis spécialisé au neuropédiatre. Le neuropédiatre ou le généticien clinicien vont le plus souvent évoquer et confirmer le diagnostic.

L'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le généticien, le neuropédiatre, le pédiatre ou le médecin généraliste selon l'âge, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins spécialistes d'enfants et d'adultes de plusieurs disciplines: biologiste moléculaire, néonatalogiste, neurologue, psychiatre, chirurgien orthopédiste, médecin de rééducation fonctionnelle, chirurgien-dentiste, stomatologue, endocrinologue, néphrologue, urologue, gastro-entérologue, neurologue, obstétricien, cardiologue, radiologue, ophtalmologue, et oto-rhino-laryngologiste.

### 3.3 Circonstances de découverte

Selon l'apparition des signes caractéristiques, le diagnostic peut être évoqué plus ou moins précocement.

#### 3.3.1 En période anténatale

Certaines anomalies sont identifiables lors de l'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (plus rarement au 2<sup>ème</sup> trimestre), notamment la microcéphalie, le retard de



croissance intra-utérin (RCIU), certaines malformations cérébrales associées, qui peuvent conduire à des analyses génétiques (analyse chromosomique, panel de gènes ciblés ou analyse d'exome réalisables uniquement dans quelques centres en période anténatale en France) afin d'établir un diagnostic moléculaire. Évoquer spécifiquement une microcéphalie primitive ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2 sur signes d'appel échographiques est difficilement envisageable.

### 3.3.2 Dans l'enfance

Dans l'immense majorité des cas, les patients sont adressés dans la petite enfance en consultation de neuropédiatrie ou de génétique pour établir un diagnostic en raison d'un retard neuromoteur ou de langage, de crises épileptiques, ou de signes neurologiques systématisés dans un contexte de microcéphalie.

### 3.3.3 A l'âge adulte

Dans de rares cas, des patients adultes présentant une déficience intellectuelle dans un contexte de microcéphalie dont le diagnostic étiologique ne pouvait être établi auparavant, sont adressés au généticien par le médecin traitant, un psychiatre ou un neurologue.

### 3.3.4 Suspicion du diagnostic

#### 3.3.4.1 *Signes cliniques communs aux microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2*

- une microcéphalie, présente dès la naissance chez tous les individus, excepté une petite proportion d'enfants avec variation *WDR62*. La microcéphalie est constante après 6 mois, et se majorant de façon progressive pendant l'enfance pour atteindre -5 à -11 DS à l'âge adulte ;
- un retard de croissance intra-utérin, avec une correction spontanée des paramètres staturopondéraux dans les deux à cinq premières années de vie en général ;
- des difficultés alimentaires dans les deux premières années de vie, qui ne nécessitent en général pas de support nutritionnel entéral et se résolvent avec un simple enrichissement de l'alimentation.
- une efficacité intellectuelle limitée à une déficience intellectuelle, de sévérité variable (légère, modérée ou sévère)
- un front fuyant témoignant de l'insuffisance de développement des lobes frontaux ;
- un retard à la marche; rarement une démarche ataxique ;
- un retard de langage
- un syndrome pyramidal spastique, uni ou bilatéral;
- des crises épileptiques, dans 20% (ASPM), à 40 % (WDR62) des cas. Il peut s'agir des spasmes épileptiques dans le cadre d'un syndrome des spasmes infantiles, de crises focales ou généralisées ou d'un syndrome de Lennox Gastaut, liées aux malformations du développement cortical associées le plus souvent.
- Peu de malformations extra-neurologiques.

### 3.3.4.2 Spécificités des microcéphalies primitives ASPM

La préservation des capacités mnésiques à long terme (épisodique) des patients est leur spécificité majeure. Quel que soit le degré de la déficience intellectuelle de ces individus, leur environnement proche (parents, enseignants, etc.) rapporte une facilité à se souvenir des lieux, évènements, visages qu'ils ont côtoyés. Ces données qualitatives ont été prouvées par une évaluation objective des capacités mnésiques à long terme normales des enfants ou adultes testés par CMS ou MEM selon leur âge (Passezard et al., 2016). Ces capacités de mémoire à long terme préservées sont le socle de leurs apprentissages.

### 3.3.4.3 Spécificités des microcéphalies primitives WDR62

Les malformations corticales font la spécificité des microcéphalies primitives WDR62. Elles sont retrouvées chez 70% des patients. Les malformations du développement cortical peuvent être :

- Une simplification gyrale
- Une pachygyrie prédominant au niveau des lobes frontaux
- Une schizencéphalie uni ou bilatérale
- Une polymicrogyrie uni ou bilatérale
- Des hétérotopies nodulaires le plus souvent péri ventriculaires

Il peut également exister une hypoplasie vermiennne ou cérébelleuse. Une atrophie cérébelleuse progressive a été décrite chez un patient.

Ces malformations du développement cortical sont à l'origine d'une épilepsie dans 40% des cas (spasmes, crises focales ou généralisées) débutant dans les deux premières années de vie.

Une autre spécificité de ces individus est la préservation de leurs capacités d'autonomie dans la vie quotidienne et de bonnes interactions sociales, malgré leur déficience intellectuelle.

### 3.3.4.4 Spécificités des microcéphalies primitives CDK5RAP2

L'atteinte neurosensorielle est propre aux microcéphalies primitives CDK5RAP2. Elle se manifeste par :

- une surdité progressive, apparue entre 6 et 10 ans, uni ou bilatérale chez 4 patients français sur 7. L'audiométrie montre une perte auditive sévère de 70 à 80 dB. Le scanner des rochers a montré pour tous, y compris les enfants qui n'avaient pas de perte auditive, la même malformation de la cochlée : une partition incomplète de type II de la classification de S nnaroglu, c'est-à-dire une petite cochlée avec un tour de spire 1/2 au lieu de 3. S'associent dans tous les cas une hypoplasie du nerf cochléaire pour tous, et un vestibule large chez 2 enfants (Nasser et al., 2020).
- Une microphthalmie et des anomalies de pigmentation de la rétine (hypo et hyperpigmentation maculaire ou en périphérie) au fond d'œil chez tous les patients français. Les plages d'hyperpigmentation sont hypo-auto-fluorescentes, tandis que les plages hypopigmentées apparaissent hyper-auto-fluorescentes, en faveur d'une accumulation de dépôts de lipofushine. L'ERG et l'OCT sont normaux. Aucun des 7 enfants n'a pour l'instant de retentissement de ces dépôts sur leur acuité visuelle (Nasser et al., 2020).

### 3.3.5 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic des microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2* est établi chez un propositus suite à l'identification d'un variant pathogène homozygote ou hétérozygote composite dans le gène *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*. L'analyse est habituellement réalisée sur un prélèvement sanguin effectué sur tube EDTA, mais une analyse à partir d'autres tissus est également possible (biopsie de trophoblaste, liquide amniotique, prélèvement buccal, biopsie cutanée).

Les différentes techniques permettant cette identification sont :

- séquençage par méthode Sanger des gènes *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*, lorsque la présomption clinique est forte. Du fait de l'évolution actuelle des techniques d'analyse moléculaire, cette méthode, ciblée, est devenue exceptionnelle.
- séquençage haut-débit :

1) de petits ou grands panels de gènes responsables de microcéphalie primitive, incluant *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2*,

2) de l'exome clinique (gènes connus en pathologie humaine),

3) de l'exome (ES, exome sequencing) ou

4) du génome (GS, genome sequencing).

Ces approches permettent l'analyse d'un plus ou moins grand nombre d'autres gènes impliqués dans les microcéphalies primitives, notamment ceux responsables des diagnostics différentiels (voir partie 3.3.6). Cette stratégie est celle privilégiée à l'heure actuelle, même lors de présomption clinique forte, si les délais d'attente sont raisonnables. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces techniques dépend des stratégies et des moyens de chaque centre.

Les variations identifiées dans les gènes *ASPM*, *WDR62*, ou *CDK5RAP2* aboutissent à une perte de fonction des protéines correspondantes. La majorité des variants décrits dans ces gènes sont des variants tronquants (variants faux-sens, variants d'épissage ou variants entraînant un décalage du cadre de lecture). Cependant, quelques variants faux-sens ont également été rapportés. Ces derniers sont plus fréquents dans le gène *WDR62*. L'interprétation des conséquences fonctionnelles des variants faux-sens dans ces gènes restant délicate, elle doit être discutée au sein du centre de référence.

### 3.3.6 Diagnostics différentiels

De nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués, incluant notamment :

- toute autre cause de microcéphalie primitive, causées par des gènes autres qu'*ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*.
- les nanismes microcéphaliques tels que le syndrome de Seckel, le MOPD2 (Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism), ou le syndrome de Meier Gorlin.
- d'autres microcéphalies syndromiques comme le syndrome de Rett, ou Rett-like en lien avec les gènes *FOXP1* ou *CDKL5*, les syndromes *DYRK1A*,

Rubinstein Taybi, ou Cornelia de Lange, bien que d'autres caractéristiques cliniques les rendent reconnaissables.

L'utilisation, d'une part, du score clinique, et d'autre part, d'outils de séquençage nouvelle génération (approche panel, exome ou génome), permet désormais de pallier les difficultés diagnostiques antérieurement rencontrées.

### 3.3.7 Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités

#### 3.3.7.1 Bilan préalable

Un bilan initial est proposé pour rechercher les atteintes spécifiques liées aux microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 et les éventuelles comorbidités associées afin de guider la prise en charge. Le bilan ci-dessous est donné à titre indicatif et peut être variable en fonction des examens et du suivi antérieurement réalisés, et de l'âge au diagnostic.

#### a) Interrogatoire sur

. Les antécédents familiaux, la notion de fausses-couches à répétition

. Les antécédents personnels, incluant :

- Les données anténatales (biométries, notamment cérébrales, quantité de liquide amniotique, amniocentèse pour analyses moléculaires cytogénétiques et/ou géniques proposées et réalisées)
- Les données néonatales (biométries, Apgar, tonus, alimentation) ;
- L'évaluation des étapes du développement psychomoteur (âge de tenue de tête, tenue assise, marche autonome, acquisition de la propreté, notion de régression), de l'autonomie dans la vie quotidienne, du développement du langage incluant vocalises, bi-syllabes, mots, association de mots, ainsi que la communication non verbale),
- L'évaluation psychométrique (tests neuropsychologiques), des acquisitions académiques, et du parcours scolaire et éducatif;
- La présence de troubles du comportement
- Les épisodes de convulsions : type de crises (focales, généralisées), durée des crises, déficit post critique éventuel, et prise de traitement antiépileptique,
- L'évaluation de l'alimentation (difficultés de succion-déglutition, reflux gastro-œsophagien, difficultés ou retard de mastication, bavage, interrogatoire nutritionnel) ;
- L'évaluation du sommeil (qualité, quantité) et prise de traitement ;
- Les troubles bucco-dentaires (pousse, qualité de l'émail, bruxisme, possibilité de brossage, prise en charge orthodontique) ;
- Les malformations précédemment identifiées : rénales, cardiaques, et leur prise en charge ;
- Les complications orthopédiques éventuelles et leur prise en charge.

#### b) Examen clinique à la première visite

- Examen général, croissance, poids, taille et PC, prise de la tension artérielle ;

- Examen neurologique : recherche d'hypo et/ou d'hypertonie, d'asymétrie de motricité, de latéralisation précoce. Evaluation des réflexes ostéo-tendineux, recherche de syndrome pyramidal spastique, extrapyramidal ou cérébelleux, évaluation de la marche, de la motricité fine. Appréciation des qualités d'éveil, de compréhension du langage ;
- Examen orthopédique à la recherche notamment d'une scoliose, d'une cyphose, d'un fessum de genoux, d'un équin des chevilles, d'une malposition des pieds ;
- Examen cutané à la recherche d'hypo/hyperpigmentation ;
- Examen morphologique complet incluant la face, la cavité buccale, les extrémités ;
- Examen cardiovasculaire : recherche de souffle cardiaque

c) Examens complémentaires :

- EEG : Sera demandé par le neuropédiatre si doute sur des manifestations épileptiques (sursauts, rupture de contact, chutes inhabituelles...) ou si crises épileptiques avérées
- IRM cérébrale : Elle doit être systématique. Elle révèle dans 80 % des cas une simplification gyrale, une dilatation ventriculaire modérée, un corps calleux court, mais aussi moins fréquemment une malformation du développement cortical associée (épaississement du cortex cérébral surtout en frontal ou pachygyrie, polymicrogyrie uni ou bilatérale, schizencéphalie ou hétérotopie péri ventriculaire);
- Evaluation neuropsychologique : cruciale pour déterminer le profil cognitif de l'enfant /adulte, c'est-à-dire les points forts du patient et les faiblesses ou compétences à renforcer. Elle permet d'établir des hypothèses diagnostiques sur les troubles cognitifs et/ou psychologiques présentés par le patient afin d'améliorer sa qualité de vie et les dispositifs d'accompagnement.

Le bilan neuropsychologique permettra d'orienter les prises en charge rééducatives, éducatives, thérapeutiques et l'orientation scolaire ou professionnelle. Différents types de tests pourront être proposés aux patients avec microcéphalie primitive selon leurs compétences. Nous proposons que les évaluations des compétences cognitives puissent comprendre les batteries et questionnaires suivants :

- échelles psychométriques de Wechsler (WPPSI-IV, WISC-V ou WAIS-IV) ou matrices progressives de Raven
- questionnaire semi-dirigé (VABS II pour évaluer les capacités adaptatives de l'enfant / adulte au niveau de la vie quotidienne, de la socialisation, de la communication et de la motricité.
- questionnaires comportementaux (Conners 3, Child Behavior Checklist (CBCL, BRIEF chez l'enfant - adolescent) pour évaluer les spécificités comportementales de type anxiété, agressivité, retrait social, capacités de régulation comportementale et de métacognition, symptomatologie de type TDA/H avec ou sans troubles associés dans la vie quotidienne.

En complément, il est peut aussi être proposé des tests complémentaires en fonction du contexte clinique pour évaluer l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire et le niveau d'acquisition scolaire (exemple chez l'enfant ou l'adolescent : batteries NEPSY II, TEA-Ch, FEE, CMS, BMT-).

- Examen ophtalmologique : avec lampe à fente et fond d'œil, évaluation de l'acuité visuelle, éventuellement OCT (tomographie de cohérence optique) afin d'identifier des troubles visuels associés.
- Examen ORL : avec audiométrie +/- potentiels évoqués auditifs pour évaluation de l'audition. Il ne faudra pas hésiter à répéter cet examen dans le temps à la recherche d'une perte progressive d'audition.
- Evaluation en kinésithérapie pour prendre en charge héli ou paraplégie, spasticité, ou raideur et psychomotricité pour la prise en charge de la motricité globale et fine.
- Evaluation en ergothérapie : à partir de 8-9 ans, pour évaluer le retentissement des troubles moteurs (gestes quotidiens, graphisme) et du trouble du développement intellectuel dans l'autonomie quotidienne.
- Evaluation en orthophonie : pour identifier et prendre en charge les troubles du langage oral et écrit, la pragmatique du langage et la cognition mathématiques. Chez ces patients, une altération sévère de l'une ou plusieurs de ces fonctions est fréquemment retrouvée.
- Evaluation pédopsychiatrique : pour diagnostiquer et prendre en charge les troubles du comportement, les troubles anxieux, les signes de dépression, les difficultés d'insertion sociale, les troubles émotionnels et/ou psycho-affectifs.
- Evaluation orthopédique : si rétractions articulaires, suspicion de luxation de hanche, scoliose. Des radiologies osseuses pourront être envisagées pour préciser le diagnostic.
- Evaluation cardiaque, rénale, endocrinologique et gastroentérologique en fonction des signes cliniques (si souffle cardiaque, kystes rénaux, infections urinaires, retard de croissance, reflux gastro-œsophagien, troubles digestifs ...) et des besoins individuels.

Ce bilan permet ensuite d'identifier les comorbidités.



### 3.3.7.2 Retard de développement moteur et langagier

L'acquisition de la marche varie entre l'âge normal et 40 mois. Un faible nombre de patients (notamment 2 patients / 17 porteurs d'une variation *WDR62*) n'acquièrent pas la marche autonome. Des troubles de la motricité globale et de la motricité fine persistent chez les patients, malgré les prises en charges précoces de la sphère motrice. Il est donc important de mettre en place des adaptations matérielles, scolaires et/ou ergonomiques avec un.e éducateur.rice, un.e psychomotricien.ne ou un.e ergothérapeute pour faciliter la réalisation de certains gestes ou tâches de la vie quotidienne.

Les patients présentent généralement un retard dans les étapes de développement moteur et langagier, qui sera très variable selon les patients. Nous retrouvons un décalage minimum de 2 ans dans les acquisitions langagières. Les patients microcéphales présentent des troubles du langage oral affectant l'expression, la compréhension et parfois la communication sociale (compréhension des normes sociales ; accès à l'implicite). Les patients qui accèdent aux apprentissages scolaires rencontrent un retard d'acquisition du langage écrit (automatisation de la lecture, de l'orthographe). Malgré ces troubles, les enfants atteints de microcéphalie recherchent l'interaction avec autrui et sont très communicatifs.

L'ensemble de ces difficultés doit être traité par un suivi précoce et régulier en orthophonie. La mise en place d'aménagements éducatifs ou scolaires dans le cadre d'un Projet Educatif Individualisé, un Projet d'Accueil Personnalisé ou Projet Personnalisé de Scolarité est impérative pour faciliter leur progression. Le parcours médico-social et éducatif de l'enfant devra être rapidement précisé (voir paragraphe 4.4).

### 3.3.7.3 Trouble du développement intellectuel

Les enfants atteints de microcéphalie primitive présentent un trouble du développement intellectuel qui, selon la courbe de Gauss, varie entre :

- un degré sévère (Quotient intellectuel < 40)
- un degré modéré (40 < Quotient Intellectuel < 55)
- un degré léger (55 < Quotient Intellectuel < 70)
- et un niveau limite (70 < Quotient Intellectuel < 80)

Il est indispensable de compléter ces échelles par des outils plus sensibles pour évaluer le niveau de gravité selon les retentissements fonctionnel et social du handicap de l'enfant / adulte, et l'aide requise.

Les patients avec une microcéphalie primitive ASPM et *CDK5RAP2* (Letard et al., 2018; Nasser et al., 2020) présentent un trouble du développement intellectuel qui varie entre un niveau limite et un degré de sévérité léger à modéré. Ils sont très sociables, avec des difficultés de régulation comportementale (impulsivité, désinhibition) fréquemment associées. Ils présentent des capacités d'apprentissage leur permettant bien souvent, d'acquérir des bases en lecture et en écriture, ou en numération.

Les patients ASPM présentent de bonnes capacités de mémoire à long terme par rapport à leur niveau de raisonnement logique et d'abstraction, traduisant un remaniement et une consolidation des informations stockées en mémoire sur la durée, favorable aux apprentissages.

Les patients avec une microcéphalie primitive WDR62 présentent un trouble du développement intellectuel un peu plus marqué (degré modéré à sévère), quelques patients présentent une déficience légère (Ruaud et al., 2021). Les capacités de socialisation et l'ajustement à l'autre sont mieux préservés chez ces patients. Ils présentent des aptitudes pratiques nettement supérieures aux autres domaines évalués. Ils acquièrent un degré d'autonomie plus élevé dans les tâches quotidiennes comprenant les soins personnels et les activités domestiques ou collectives.

#### *3.3.7.4 Troubles du comportement*

Devant toute modification récente du comportement aigu, le médecin traitant devra écarter une cause organique. En effet, une douleur (orthopédique, stomatologique, vésicale, digestive, ORL ...), un stress psychologique ou un traumatisme peuvent se révéler par un trouble du comportement.

Si ce risque a été écarté ou traité, les troubles du comportement, fréquents chez les enfants avec microcéphalie primitive doivent être évalués par un neuropédiatre et un pédopsychiatre qui tiendront compte de l'avis de la famille, mais aussi de des intervenants au contact quotidiens de l'enfant (rééducateur, éducateur, enseignant) pour poser un diagnostic, prévenir des comportements problématiques et proposer une thérapie comportementale ou un traitement adapté.

Les comportements défis nécessitent une évaluation pluridisciplinaire qui fait appel à l'ensemble des professionnels qui sont impliqués dans le suivi de l'enfant, mais aussi la famille.

#### *3.3.7.5 Troubles de la régulation émotionnelle*

Les troubles de la régulation émotionnelle correspondent à la difficulté de gérer ses émotions comme la frustration, la contrariété, la colère, l'excitation, la peur, la fatigue ou le stress. Ces perturbations se traduisent par des réactions parfois disproportionnées (démonstrations affectives, crises de colère ou de larmes, auto ou hétéro agressivité, repli sur soi, comportements destructeurs, etc.). Il est important d'identifier les éléments / événements déclencheurs pour pouvoir ajuster les réponses comportementales et donner des stratégies adaptées qui aideront l'enfant à retrouver son calme. L'accompagnement par un éducateur spécialisé, un psychologue comportementaliste ou un psychologue de l'enfance spécialisé dans le handicap est préconisé (les méthodes utilisées auprès des patients atteints d'un Trouble du Spectre Autistique sont aussi adaptées à ces patients). Ces professionnels de santé pourront aussi conseiller des jeux, outils psychopédagogiques et supports visuels très utiles, que les parents pourront s'approprier avec leur enfant.



### 3.3.7.6 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants avec microcéphalie primitive. Là aussi, tout trouble organique ou stress psychologique devront être recherchés. Des crises d'épilepsie nocturnes devront aussi être recherchées et traitées le cas échéant.

En plus des mesures visant à assurer à l'enfant un sommeil de bonne qualité, un traitement par Mélatonine pourra être proposé en cas de troubles d'endormissement. Les formes retard sont utiles lors des réveils nocturnes.

### 3.3.7.7 Troubles visuels

Les anomalies observées à l'examen ophtalmologique peuvent inclure une microphthalmie, un strabisme, des troubles de la réfraction (hypermétropie, myopie, astigmatisme), nécessitant le plus souvent une correction (port de verres correcteurs), une hypo ou hyperpigmentation rétinienne.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont rarement perturbés (délai, asymétrie, signe de dysfonction au niveau du chiasma optique).

L'électrorétinogramme n'est pas perturbé.

### 3.3.7.8 Surdité

Même si l'audiogramme est normal au diagnostic, il ne faudra pas hésiter à répéter cet examen dans le temps à la recherche d'une perte progressive d'audition, fréquente dans les microcéphalies primitives CDK5RAP2 (1 enfant sur 2 dans la première décade de vie).

### 3.3.7.9 Complications orthopédiques

Les complications orthopédiques sont fréquentes dans les microcéphalies primitives WDR62 et doivent être surveillées surtout vers l'âge de la puberté où il s'opère une croissance intense. Les déformations des pieds, du rachis (scoliose, cyphose), un flessum de genou, une luxation de hanche doivent être identifiés rapidement car elles peuvent retentir sur la marche et/ou être responsables de douleurs. Elles devront être prises en charge médicalement ou chirurgicalement.

## 3.3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être effectuée lors d'une consultation dédiée, spécifique, par le médecin qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire. La présence d'un(e) psychologue est souhaitable pendant ou au décours de l'entretien.

Les principales caractéristiques de la microcéphalie primitive, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents de l'enfant atteint durant cette annonce. Il est important d'évoquer le risque d'épilepsie, et d'informer les parents sur la prise en charge à envisager.

Une demande de prise en charge à 100%, au titre d'une affection longue durée hors liste et un certificat médical en vue d'une prise en charge par la Maison

Départementale des Personnes Handicapées peuvent être rédigés lors de cette consultation, si ceci n'a pas été fait antérieurement.

Si le diagnostic a été porté par le neuropédiatre, une consultation génétique permettra d'expliciter le mode de transmission et le conseil génétique, les possibilités de diagnostic prénatal.

Cette consultation doit faire l'objet d'un compte-rendu qui sera adressé à l'ensemble des médecins prenant en charge le patient, ainsi qu'aux parents. Il devra détailler les points essentiels de la prise en charge afin de guider les différents intervenants qui seront impliqués dans la prise en charge multidisciplinaire. Elle peut être suivie quelques semaines après d'un nouvel entretien afin de rediscuter des points essentiels et de répondre aux questions engendrées par l'annonce diagnostique.

### 3.3.9 Conseil génétique

Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive liée à la présence de deux variations pathogènes homozygotes ou hétérozygotes composites, impliquant un risque de récurrence pour le couple de 25% à chaque nouvelle grossesse.

Dans ce cadre, il peut être proposé aux parents, lors de toute grossesse, la réalisation d'un prélèvement invasif par biopsie de trophoblaste à partir de 12 SA (semaines d'aménorrhée) ou amniocentèse à partir de 15 SA afin de déterminer si le fœtus est atteint ou non.

L'orientation vers un diagnostic pré-implantatoire ou un don de gamètes peut être envisagée.

## 4 Prise en charge et suivi

### 4.1 Objectifs

- Suivi et prise en charge du retard du développement (moteur, langage);
- Suivi et prise en charge de la déficience intellectuelle ;
- Suivi et traitement de l'épilepsie ;
- Suivi psychologique et pédopsychiatrique de l'enfant (anxiété, troubles du comportement) et de sa famille ;
- Suivi et prise en charge ophtalmologique
- Suivi et prise en charge ORL
- Suivi et traitement des troubles du sommeil
- Suivi et traitement des troubles nutritionnels et digestifs (reflux gastro-œsophagien, constipation)
- Surveillance, prévention et traitement des complications orthopédiques
- Surveillance, prévention et traitement des complications bucco-dentaires
- Suivi et prise en charge d'une éventuelle malformation associée.

### 4.2 Professionnels impliqués et fréquence de suivi

La prise en charge globale repose sur un suivi pluridisciplinaire coordonné par un généticien clinicien et un neuropédiatre d'un centre de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares (Anomalies du Développement et Déficience Intellectuelle de Causes Rares) ou de la filière DefiScience (Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficiences Intellectuelles de causes rares).

Le patient sera également suivi de façon régulière, en fonction de son âge, par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Les médecins spécialistes (psychiatre, gastro-entérologue, ORL, orthopédiste, ophtalmologiste, néphrologue, cardiologue) seront amenés à revoir l'enfant régulièrement, en fonction des données de l'examen initial et du suivi.

Il est souhaitable que l'enfant soit pris en charge par des structures médico-sociales adaptées à ses besoins et à son âge que ce soit dans la petite enfance (CAMSP, SESSAD, etc...), ou au sein de l'éducation nationale (classe ordinaires, classes ULIS) ou dans un établissement spécialisé (IME le plus souvent). L'intégration dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels doit être mise en place si nécessaire. Les professionnels des centres de référence et de compétences resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

Le médecin de PMI, le médecin scolaire, et l'assistante sociale participent à la résolution d'éventuelles difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle et l'information sur la législation par rapport au handicap.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique

Elle inclut et doit impérativement conserver la surveillance habituelle auprès d'un pédiatre ou d'un médecin traitant.

- Il n'existe pas de traitement spécifique pour les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2. Il n'y a pas à l'heure actuelle de protocole thérapeutique en cours. Il est possible d'actualiser cette information en consultant le site [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (USA) et EU Clinical Trials Register (Europe).
- Le traitement repose sur la prise en charge des comorbidités associées : épilepsie, troubles du langage oral/écrit, troubles du comportement, troubles du sommeil, complications orthopédiques ...

#### 4.3.1 Épilepsie

Le traitement de l'épilepsie dans l'enfance est assuré par un neuropédiatre. Il décide de la mise en place du traitement antiépileptique selon le type de crises, leur fréquence et leur durée. Il évalue l'efficacité et les effets secondaires de ces traitements.

- L'épilepsie liée aux microcéphalies primitives ASPM est le plus souvent jugulée par le(s) traitement(s). Le type des crises observées est variable, le plus souvent focales ou généralisées. Aucun enfant n'a présenté de spasme infantile. Il n'existe pas de recommandation particulière actuellement concernant le choix du traitement. Ce choix n'est pas lié à la microcéphalie primitive elle-même mais au type de crises. L'efficacité du Valproate de sodium en monothérapie est mentionnée dans plusieurs articles mais n'est pas établie. Même le Topiramate a été également rapporté et prescrit à des patients porteurs de variants dans le gène *ASPM*, mais son utilisation n'est pas à prioriser compte tenu de ses effets cognitifs délétères.
- L'épilepsie liée aux microcéphalies primitives WDR62 semble moins facile à traiter et nécessite une bi ou trithérapie antiépileptique. Cela est probablement en lien avec la présence d'anomalie structurale. La classification des crises est beaucoup plus vaste dans cette forme de microcéphalie que pour ASPM et inclue la survenue d'un syndrome des spasmes infantiles, des crises focales ou généralisées (toniques, cloniques, tonico-cloniques, atoniques, et des absences atypiques correspondant à un syndrome de Lennox Gastaut). L'imagerie et l'EEG sont très utiles pour aider au choix du ou des traitement(s) antiépileptiques. Les médicaments les plus communément utilisés sont le Valproate et la Lamotrigine. Le traitement est prescrit par le neuropédiatre. Un suivi rapproché sera entrepris pour l'adaptation des traitements.

Les traitements sont à adapter en fonction du type des crises et de la tolérance clinique de chaque enfant. La durée de traitement est à moduler en fonction de la présence d'une anomalie structurale. L'objectif de traitement est le même que dans toutes les épilepsies.

### 4.3.2 Neurologie pédiatrique ou adulte

En plus du suivi et du traitement de l'épilepsie, le neurologue a plusieurs rôles dans le suivi des individus affectés par une microcéphalie primitive liée à ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2 :

- identifier les troubles du langage expressifs ou réceptifs, une déficience intellectuelle ;
- identifier des troubles du tonus, une spasticité aux membres inférieurs ou supérieurs et prescrire un traitement médicamenteux pour limiter la spasticité (Baclofène et/ou Gabapentine).
- interpréter les bilans cognitifs, comportementaux, sensoriels afin de conseiller la famille sur les prises en charges, orientations scolaires, et choix de lieu de vie.
- rédiger le certificat MDPH pour obtenir une prise en charge individualisée adaptée au besoin de chaque patient.
- rendre compte des avancées de la recherche

### 4.3.3 Troubles du langage oral / écrit – Orthophonie

La prise en charge orthophonique est mise en place le plus précocement possible, conjointement avec les parents, pour améliorer la communication, qu'elle soit verbale ou non-verbale. Il est nécessaire de proposer des aides à la communication adaptées aux capacités de l'enfant afin de soutenir les interactions et les compétences à communiquer, et favoriser l'émergence des productions orales. Peuvent être proposées des méthodes de communication alternative et augmentée:

- des aides gestuelles (français signé),
- des aides visuelles (images et pictogrammes, type méthode Makaton ou PECS),
- des aides informatiques (tablette, ordinateur).

Les individus atteints de microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 ont une réduction de leurs capacités de communication verbale qui ne reflète pas toujours leur niveau de compréhension. Cette différence entre compréhension et capacité à se faire comprendre peut générer des frustrations et des troubles du comportement majeurs chez l'enfant, d'où l'importance de mettre en place tous les dispositifs alternatifs au langage oral pouvant améliorer la communication. Ces méthodes permettent à l'enfant et à sa famille de rétablir un environnement serein avec des temps de jeu et de complicité, propice aux apprentissages et au bien-être de l'enfant et son entourage.

Chez les enfants non-verbaux qui accèdent au langage signé, l'entourage familial (parent(s)-fratrie) pourra être impliqué dans l'apprentissage des bases de la langue des signes françaises avec des professionnels formés à cet effet. Ce langage commun favorise le développement des compétences de communication de l'enfant, améliore les relations intrafamiliales et permet d'assurer une continuité avec les intervenants extérieurs.

#### 4.3.4 Troubles de l'attention et des fonctions exécutives

Les patients atteints de microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 présentent une altération des fonctions exécutives et de l'attention, à des degrés de gravité variable. Les fonctions exécutives constituent l'ensemble des processus mentaux que met en œuvre une personne pour gérer ses comportements, ses pensées et ses émotions lors d'une situation nouvelle, inhabituelle ou inattendue. Lorsque ces processus sont immatures ou altérés, les patients présentent des difficultés d'initiation, d'organisation / planification, de gestion autonome et d'autocontrôle d'une tâche.

Sur le plan comportemental, les patients peuvent également présenter un déficit de :

- flexibilité mentale (s'adapter à une nouvelle consigne, essayer une nouvelle stratégie ou faire d'une autre façon, corriger ses erreurs)
- inhibition (réfréner ses pulsions/envies ou comportements automatiques non adaptés à la situation, filtrer les distracteurs externes ou les pensées internes non-pertinentes pour l'activité en cours)
- et de contrôle émotionnel (reconnaître et nommer l'émotion, agir pour canaliser son émotion).

Lorsque ces processus sont affectés, les capacités d'attention et la régulation comportementale se trouvent fortement réduites. Une symptomatologie de type Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est fréquemment associée. Ces troubles sont objectivés à l'aide du bilan neuropsychologique. Une coordination des soins par un pédopsychiatre ou un neuropédiatre, et la mise en place d'accompagnements adaptés (ex : psychomotricien.ne, ergothérapeute, remédiation cognitive ou psychologue comportementaliste / spécialisé dans le handicap) sont indispensables.

#### 4.3.5 Troubles du comportement

Un suivi avec un pédopsychiatre référent doit être mis en place, au CMP, SESSAD, ou en libéral. Une thérapie comportementale, plus rarement médicamenteuse sont souvent nécessaires pour les troubles du comportement, surtout en cas d'intolérance à la frustration, d'agitation ou de troubles anxieux qui nécessitent un traitement médicamenteux. Un suivi psychologique est également recommandé.

Un dépistage des troubles psychiatriques associées doit parfois être demandé en milieu hospitalier (trouble anxieux, dépression, TDA-H, TSA rare).

#### 4.3.6 Troubles moteurs, orthopédiques

La prise en charge en kinésithérapie motrice ou en psychomotricité permet de renforcer le tonus, et d'aider à l'acquisition de la station assise puis de la marche. Un déambulateur peut parfois être nécessaire chez certains patients avec troubles tétra ou hémiparésie spastique dans le cas de variants dans *WDR62*.

#### 4.3.7 Ophtalmologie

Un suivi annuel est souhaitable, en particulier pour les microcéphalies primitives CDK5RAP2. Une évaluation de l'acuité visuelle doit être envisagée tous les deux ans.



Pour CDK5RAP2, en plus de l'examen habituel incluant un fond d'œil, les examens doivent comprendre des PEV et une OCT.

#### 4.3.8 ORL

Un audiogramme initial est recommandé pour toute microcéphalie primitive, surtout si retard de langage. Un suivi annuel est préconisé pendant la première décade si microcéphalie primitive CDK5RAP2, qui inclura audiogramme et PEA sur décision de l'ORL. Si une surdité est diagnostiquée, celui-ci envisagera un appareillage externe ou un implant cochléaire. En cas d'anomalie du vestibule, un bilan vestibulaire pourra être indiqué, et renouvelé en cas d'anomalies.

#### 4.3.9 Orthopédie/ médecin de rééducation fonctionnelle/ neuropédiatre

En cas de scoliose, cyphose, flessum de genoux, spasticité des hanches, chevilles ou équin, une évaluation et un suivi annuel par un orthopédiste doivent être effectués. L'orthopédiste et le médecin de rééducation fonctionnelle poseront l'indication éventuelle d'un corset, d'attelles des membres inférieurs (diurnes et/ou nocturnes), d'un corset siège avec positionnement des hanche en abduction. Ils pourront proposer également des injections de toxines botuliques...

Le suivi devra être rapproché à l'adolescence pour ce qui est de la croissance vertébrale.

L'orthopédiste posera éventuellement une indication chirurgicale. Il guidera la prise en charge kinésithérapique.

#### 4.3.10 Sommeil

Les troubles du sommeil, associant difficultés d'endormissement et réveils fréquents, peuvent faire l'objet d'un traitement médicamenteux par mélatonine ou mélatonine retard.

#### 4.3.11 Difficultés alimentaires

Un enrichissement de l'alimentation pourra être proposé si le pédiatre constate un infléchissement de la courbe staturopondérale. La mise en place d'une sonde nasogastrique pour nutrition entérale est rarement envisagée. Les difficultés alimentaires s'améliorent généralement progressivement dans les premières années de vie.

Le reflux gastro-œsophagien sera le plus souvent pris en charge médicalement par traitement symptomatique (règles hygiéno-diététiques, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2), comme chez tout enfant.

La prise en charge des difficultés alimentaires et/ou des troubles de l'oralité alimentaire quand elles existent nécessite la mise en place d'une rééducation pluridisciplinaire (orthophonie, psychomotricité, suivi diététique).

### 4.3.12 Endocrinologie

Une consultation endocrinologique pourra être envisagée si on observe un non-rattrapage de la courbe staturale, ce qui est extrêmement rare pour ASPM et WDR62, mais a été rapporté dans les formes liées à CDK5RAP2. Un déficit en GH doit alors être recherché. Aucun traitement par hormone de croissance n'a été rapporté chez les patients atteints de microcéphalie primitives ASPM, WDR62 ou CDK5RAP2.

### 4.3.13 Accompagnement familial

Il est souhaitable de proposer une guidance parentale (au CAMSP, SESSAD, ou psychologue en libéral) afin d'aider la famille (parent(s), fratrie) à vivre avec le handicap de l'enfant, à gérer les éventuels troubles du comportement, les troubles de la communication et le suivi éducatif.

Un soutien psychologique des parents et de la fratrie peut être proposé.

## 4.4 Parcours médico-social, programme éducatif

Le parcours médico-social et éducatif de l'enfant doit être adapté à chaque personne en prenant en compte sa situation personnelle, de celle de sa famille et de l'offre dans sa région.

Les informations ci-dessous sont déclinées en fonction de l'âge et sont destinées aux médecins, familles et assistantes sociales qui prennent soin de l'enfant.

### 4.4.1 De 0 à 6 ans

**Structure** : Les enfants sont accueillis en crèche, halte-garderie, chez une assistante maternelle ou à l'école maternelle comme n'importe quel autre enfant.

Si l'enfant n'a pas encore acquis le langage, la propreté ou a des difficultés comportementales, une Accompagnant Elève en Situation de Handicap individualisé (AESH*i*) pourra être demandée par le directeur de l'école ou le médecin qui suit l'enfant en complétant un dossier auprès de la MDPH, et un projet personnalisé de scolarisation (PPS) sera effectué.

**PAI** : Un PAI devra être effectué par le neuropédiatre en cas d'épilepsie pour que l'enfant puisse recevoir son traitement d'urgence si nécessaire dans la structure.

**Rééducation** : La prise en charge rééducative s'effectuera en libéral ou en CAMSP, SESSAD, CMP ou CMPP.

Droits et prestations :

- Reconnaissance d'une affection de longue durée (ALD) : prise en charge à 100% par la sécurité sociale
- Dossier MDPH, avec 3 objectifs :

Reconnaissance du taux de handicap (handicap, au sens de la loi du 11 février 2005, toute limitation d'activité ou de restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement)



Versement d'une allocation d'éducation enfant handicapé (AEEH) et PCH ou complément AEEH pour présence parentale et les frais en lien avec la maladie. Les parents devront garder les justificatifs de cette attribution, qui donnera bonification au moment de faire valoir leur droit à la retraite

Obtention des cartes de priorité, de stationnement, ou d'invalidité (cf le site <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/la-carte-mobilite-inclusion-cmi>) est accordée par la MDPH en fonction du taux de handicap, de l'autonomie de déplacement et de la fatigabilité

- Présence parentale pour permettre aux parents de se rendre aux rdv médicaux et paramédicaux : AJPP, don de RTT, jours annonce handicap, temps partiels et autres droits spécifiques selon convention collective de l'entreprise à laquelle est rattachée le contrat de travail des parents.

Attention, les questions relatives à l'orientation scolaire devront être abordées dès la moyenne section de maternelle. En général, des réunions pédagogiques ont lieu chaque année en janvier ou février avec le référent académique pour envisager la meilleure orientation scolaire possible pour l'enfant. Un maintien en grande section, une orientation en CP, en ULIS ou en IME pourront être proposés.

#### 4.4.2 De 6 à 15 ans

Les besoins de l'enfant et de sa famille seront réévalués. L'orientation scolaire y tiendra une place importante.

Structure :

Selon les possibilités d'apprentissage de l'enfant et les structures en présence dans la région, les enfants sont accueillis en:

- école élémentaire avec aménagement, à temps complet ou avec aménagement des horaires (AESH individualisé, PPS, matériel pédagogique adapté...),
- classe adaptée (ULIS, SEGPA),
- établissements médico-sociaux (Institut Médico-Educatif, ITEP, IEMA, IEM) en externat ou internat, et dans de rares cas, orientation en MECS spécialisée épilepsie

**PAI** : Un PAI devra être effectué par le neuropédiatre en cas d'épilepsie pour que l'enfant puisse recevoir son traitement d'urgence si nécessaire dans la structure.

**Rééducation** : La prise en charge rééducative s'effectuera en libéral, SESSAD, CMP ou CMPP. En IME, les enfants bénéficient des rééducations sur place.

Droits et prestations :

- Reconnaissance d'une affection de longue durée (ALD) : prise en charge à 100% par la sécurité sociale
- Dossier MDPH, avec 6 objectifs :

Reconnaissance du taux de handicap (handicap, au sens de la loi du 11 février 2005, toute limitation d'activité ou de restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement)

Versement d'une allocation d'éducation enfant handicapé (AEEH) et PCH ou complément AEEH pour présence parentale et les frais en lien avec la maladie. Les parents devront garder les justificatifs de cette attribution, qui donnera bonification au moment de faire valoir leur droit à la retraite

Obtention des cartes de priorité, de stationnement, ou d'invalidité (cf le site <https://handicap.gouv.fr/les-aides-et-les-prestations/prestations/article/la-carte-mobilite-inclusion-cmi>) est accordée par la MDPH en fonction du taux de handicap, de l'autonomie de déplacement et de la fatigabilité

Demande d'accueil temporaire 90 jours/an pour les séjours de répit

Demandes de financement des aménagements du domicile, du véhicule et des aides techniques.

Présence parentale ou embauche d'une tierce personne ainsi que les dépenses en conséquence (séjours vacances, sports adaptés, soins non pris en charge comme par exemple psychomotricité, psychologue et/ou ergothérapie), une réévaluation du complément de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) ou de la PCH est nécessaire.

## 4.5 Surveillance

Une consultation annuelle avec le médecin traitant est indispensable. Une consultation biannuelle avec le médecin référent neuropédiatre ou généticien est souhaitable.

Le rythme des consultations spécialisées avec chacun des professionnels impliqués (orthopédiste, dentiste, cardiologue, neurologue, endocrinologue, ORL, néphrologue, urologue, ophtalmologiste, rééducateur fonctionnel) est défini au cas par cas, mais il est nécessaire que le médecin traitant et/ou le médecin référent s'assurent d'un suivi avec réévaluations régulières pour certaines spécialités, notamment ophtalmologique et dentaire, même en absence de nouveaux symptômes.

Les points à surveiller à chaque consultation, tout au long de la vie seront :

- la détection des manifestations épileptiques que l'enfant soit traité ou non ;
- la détection d'une régression psychomotrice, qui doit faire l'objet d'une consultation neurologique en urgence ;
- le suivi diététique régulier pour s'assurer d'un bon état nutritionnel ;
- le suivi ophtalmologique et ORL régulier ;
- le dépistage de la survenue d'une scoliose ou autres déformations orthopédiques ;
- le comportement, troubles du sommeil.
- le suivi dentaire régulier ;
- la surveillance de la croissance staturo-pondérale et réévaluation systématique de la nécessité ou non d'investigations endocrinologiques ;

Un tableau de suivi est proposé dans l'annexe 1.

## 4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension de la maladie et des prises en charge et d'impliquer le patient et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle peut être envisagée au moyen de médiations individuelles, familiales, ou collectives, notamment sous la forme d'ETP. Idéalement, il est souhaitable que ces différents aspects soient abordés de manière coordonnée.

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- La compréhension de la maladie et des implications dans la vie quotidienne du patient et de la famille
- Les difficultés comportementales et relationnelles inhérentes aux microcéphalies primitives peuvent faire l'objet de rééducations spécifiques, d'aide éducative et de groupe de parole parentaux.
- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- Éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire.

## 4.7 Diagnostic prénatal

Le risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'une microcéphalie primitive *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2* est de 25% à chaque nouvelle grossesse.

Si le diagnostic moléculaire a pu être établi (identification de variations pathogènes dans *ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*), un diagnostic prénatal peut être proposé aux parents lors de toute grossesse spontanée. Un prélèvement invasif par biopsie de trophoblaste à partir de 12 SA (semaines d'aménorrhée) ou amniocentèse à partir de 15 SA peut être réalisé par une équipe pluridisciplinaire habituée au diagnostic génétique anténatal. Le prélèvement sera adressé au laboratoire référent qui a fait l'analyse du cas index, et ayant un agrément pour le diagnostic prénatal. Le résultat indique si le fœtus est porteur ou non de la variation. Cet examen permettra de rassurer le couple en confirmant que le fœtus est indemne, ou pourrait amener le couple à demander une interruption de la grossesse si le fœtus est atteint. Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut également être proposé lorsqu'un variant pathogène a été identifié chez les deux parents puisqu'il existe un risque de récurrence élevé (25%).

## 4.8 Associations de patients

Aucune association n'est représentative des familles d'enfants avec microcéphalie primitive. Mais d'autres associations comme l'UNAPEI accueillent et soutiennent les familles.

Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Elles peuvent informer aussi sur les projets de recherche en cours ayant pour but d'améliorer la prise en charge ou de développer une approche thérapeutique.

Voici quelques sites internet référents :

- Site Web de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>
- Site Web de la Filière de soin AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des Personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : <http://www.unapei.org/>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>
- APF France Handicap : <https://www.apf-francehandicap.org/>

## 5 Annexe 1. Tableau de suivi

<b>Professionnels</b>	<b>Rôle dans la prise en charge</b>	<b>Rythme de suivi (à titre indicatif)</b>
Médecin généraliste et/ou pédiatre	Suivi général de proximité et de coordination	2x/an
Généticien clinicien	Diagnostic et conseil génétique  Suivi général et coordination	1x/2 ans
Neuropédiatre/ Neurologue	Suivi développemental  Suivi et traitement de l'épilepsie	Variable selon l'épilepsie, 1x/ mois à 1x/6 mois
Néonatalogiste	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation pour retard de croissance	Selon période néonatale
Pédopsychiatre	Suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques	Selon les besoins
Orthopédiste/ médecin de rééducation fonctionnelle	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale de la scoliose, de la cyphose, de la spasticité, des troubles de la marche	Selon signes d'appel, 1x/an si troubles
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, des anomalies rétiniennes	1x/an
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive, des infections ORL de la petite enfance.	Fréquence à adapter aux signes d'appel et à l'âge : 1 à 2 fois/ an avant 10 ans puis réévaluation /2 ans
Orthophoniste	Prise en charge des troubles de l'oralité alimentaire et de la communication verbale et non verbale	Suivi hebdomadaire, selon besoins
Masseur- kinésithérapeute/ psychomotricien	Prise en charge paramédicale des troubles moteurs	Suivi hebdomadaire, selon besoins

Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs	Selon besoins
Cardiopédiatre/ Cardiologue	Suivi	Selon présence ou non d'une cardiopathie
Gastropédiatre	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires, évaluation des besoins nutritionnels	En fonction des besoins dans la petite enfance
Endocrinopédiatre	Suivi et prise en charge d'un déficit en GH, d'une hypothyroïdie, d'une puberté précoce	Selon troubles endocriniens
Néphropédiatre/ Néphrologue	Suivi en cas d'anomalie rénale (rein polykystique, anomalie de la fonction rénale)	Selon anomalies rénales
Chirurgien-dentiste/ orthodontiste	Dépistage et suivi des soins bucco-dentaires	1/an
Psychologue	Prise en charge psychologique du patient et soutien familial	Selon besoins
Éducateur spécialisé	Guidance dans l'éducation, vers l'autonomie	Selon besoins
Assistante sociale	Conseils et prise en charge des parents dans leurs démarches administratives auprès de la MDPH et des structures de soins	Selon besoins

## 6 Annexe 2. Liste des participants

### 6.1 Coordination

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Passemard, service de neurologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, APHP, Université de Paris, Paris Nord et les :

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France », (Filière AnDDI-Rares), Coordonné par le Pr Alain Verloes, également coordonnateur européen de l'ERN ITHACA.

Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares » (Filière DéfiScience), coordonné par le Dr David Germanaud.

Ce travail a été suivi par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA & CR-AD IdF.

Ont participé à la rédaction du PNDS :

### 6.2 Rédacteurs

- Dr Lyse Ruaud, Généticienne, APHP, Robert Debré, Paris
- Anais Ernault, Neuropsychologue, APHP, Robert Debré, Paris
- Pr Alain Verloes, Généticien, APHP, Robert Debré, Paris
- Dr Séverine Drunat, Généticienne moléculaire, APHP, Robert Debré, Paris

### 6.3 Relecteurs

- Pr Stéphane Auvin (neuropédiatre)
- Pr Mathieu Muhl (neuropédiatre)
- Dr Bertrand Isidor (généticien)
- Dr Marie Vincent (généticien)
- Dr Salima El Chehadeh (généticien)
- Pr Natacha Teissier (médecin ORL)
- Dr Anna Pressedo (orthopédiste)
- Mme Kany Konté, Parent concerné relecteur

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques : 15 Juin 2021, 2 septembre 2021, 30 novembre 2021

### 6.4 Déclaration d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière Anddi-rare <http://www.anddirares.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).

## 7 Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence

### Filières de Santé

#### 7.1 Filière AnDDI-Rares

Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares (Coordonnateur Pr Laurence Faivre)

<http://anddi-rares.org/>

#### 7.2 Filière DéfiScience

Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle, Maladies Rares du Neurodéveloppement (Coordonnateur Pr Vincent Des Portes)

<https://www.defiscience.fr/>

### Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares

#### 7.3 CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France (Coordonnateur Pr Alain VERLOES)

##### 7.3.1 CRMR coordonnateur

- APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 48 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

##### 7.3.2 CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

- APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- APHP P. Salpêtrière – A. Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

##### 7.3.3 CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- Hôpitaux de Saint-Maurice, 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, Tel 01 43 96 63 50
- APHP Trousseau, Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27



#### 7.3.4 CCMR – secteur génétique médicale

- APHP R Poincaré: Pr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- APHP J Verdier: Pr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris-Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
- Pointe à Pitre : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
- Créteil : Pr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

#### 7.3.5 CCMR - secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
- Institut Robert Merle d'Aubigne : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
- CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
- CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- CHU de Tours : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26

- CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

## 7.4 Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares

### 7.4.1 Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE)

#### CRMR coordonnateur

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

#### CRMR constitutifs

- CHU Montpellier, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- CHU de la Réunion, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

#### CCMR

- CHU Poitiers: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse: Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

### 7.4.2 Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT)

#### CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France, Tel 03 20 44 49 11

#### CRMR constitutif

- CHU Amiens, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80

- CHU Caen, (Pr Nicolas GRUCHY), Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

#### CCMR

- CH Le Havre: Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

### 7.4.3 Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT)

#### CRMR coordonnateur

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud - 16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2, Tel 02 99 26 67 44

#### CRMR constitutifs

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelles 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- CHU Angers, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

#### CCMR

- CHU Brest: Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans: Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- CH Vannes: Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

### 7.4.4 Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE)

#### CRMR coordonnateur

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13

#### CRMR constitutifs

- CHU Nancy, Dr Laëtizia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76

- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- CHU Reims, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

#### CCMR

- CHU Besançon: (Dr Juliette PIARD), Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

### 7.4.5 Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY)

#### CRMR coordonnateur

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, Service de génétique, Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel, 69 677 BRON, Tel 04 27 85 55 73

#### CRMR constitutifs

- CHU Grenoble, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- CHU Clermont-Ferrand, Dr Christine FRANCANNET, Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- CHU Marseille, Dr Sabine SIGAUDY, Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

#### CCMR

- CHU Saint-Etienne: Dr Renaud TOURAINÉ, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- CH Toulon: Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

## 7.5 CRMR Déficiences Intellectuelles de causes rares, Filière DéfiScience

### 7.5.1 CRMR coordonnateur, Déficiences Intellectuelles de causes rares (Coordonnateur Dr Delphine Héron)

- APHP P. Salpêtrière, Dr Delphine HERON, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière, Bâtiment de Rééducation, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 PARIS, Tel 01 42 16 13 47

### 7.5.2 Région Ile de France

### CRMR constitutifs

- APHP R. Debré, Dr David GERMANAUD, Service de Génétique, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 48 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- APHP A. Trousseau, Dr Stéphanie VALENCE, Service de Neurologie pédiatrique, GHU Paris-Sorbonne Université - Armand-Trousseau – Batiment Brissaud, porte 3, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 61 41
- APHP Necker, Pr Nadia BAHY-BUISSON, Service de Neurologie pédiatrique, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 26 99
- APHP Necker, Dr Marlène RIO, Service de Génétique médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 15 07

### CCMR

- APHP Kremlin Bicêtre, Dr Anya ROTHENBULHLER, Service d'Endocrinologie pédiatrique, GHU Paris-Sud - Hôpital Kremlin Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc, 94270 KREMLIN BICETRE, Tel 01 45 21 78 53

### 7.5.3 Région Sud Est

#### CRMR constitutifs

- CHU de LYON, Pr Vincent DESPORTES, Service de Neurologie pédiatrique, Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel, 69 677 BRON, Tel 04 27 85 53 80
- CHU Marseille, Pr Mathieu MILH, Service de Neurologie pédiatrique - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 55 80

#### CCMR

- CHU Nice, Dr Fabienne GUILIANO, Service de Génétique clinique - CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, 151 Route de Saint-Antoine-de-Ginestière, 06202 NICE CEDEX 3, Tel 04 92 03 62 43
- CHU Montpellier, Dr Pierre MEYER, Service de Neurologie pédiatrique - CHU de Montpellier - Hôpital Guy de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER, Tel 04 67 33 74 22

### 7.5.4 Région Est

#### CRMR constitutifs

- CHU de Dijon, Pr Christel THAUVIN-ROBINET, Centre de Génétique – CHU de Dijon, Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13
- CHU de Strasbourg, Dr Salima EL CHEHADE, Service de Génétique – Médicale – Institut de génétique médicale d'Alsace (IGMA), Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 rue Eugène Boeckel, 67000, STRASBOURG cedex, Tel 03 69 55 19 55

## CCMR

- CHU de Besançon, Pr Lionel VAN MALDERGEM, Service de Pédiatrie médicale endocrinologie et diabétologie pédiatrique – CHU de Besançon, Hôpital Saint Jacques, 2 places Saint Jacques, 25030 BESANCON, Tel 03 81 21 81 87
- CHU de Nancy, Dr Laetitia LAMBERT, Service de Génétique clinique – CHU de Nancy, Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY, Tel 03 83 15 45 00
- CHU de Reims, Pr Nathalie BEDNAREK, Service de Médecine néonatale et Réanimation pédiatrique – CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS, Tel 03 26 78 36 03

### 7.5.5 Région Ouest

#### CCMR constitutifs

- CHU de Rennes, Dr Laurent PASQUIER, Service de Génétique Clinique - Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2, Tel 02 99 26 67 44
- CHU de Brest, Dr Sylviane PEUDENIER, Service de Pédiatrie et de de génétique médicale - Hôpital Morvan, 2 avenue Foch, 29609 Brest, Tel 02 98 22 33 89

## CCMR

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHU Tours, Pr Anick TOUTAIN, Service de Génétique clinique – Hopital Bretonneau, Batiment OlyMpe de Gouges, 2 boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex 9, Tel 02 47 47 88 50

### 7.5.6 Régions Sud-Ouest, Occitanie, Réunion

#### CCMR

- CHU Toulouse, Dr Caroline KARSENTY, Service de Neurologie pédiatrique, CHU de Toulouse – Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 34 55 87 05
- CHU Bordeaux, Pr Cyril GOIZET, Service de Génétique médicale – Groupe hospitalier Pellegrin, Ecole de Sages-femmes 3è étage, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX CEDEX, Tel 05 56 79 59 52
- CHU de Pointe à Pitre, Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Service de Génétique médicale, CHU Pointe à Pitre, Abymes, Route de Chauvel, 97159 POINTE A PITRE, Tel 05 90 89 10 10 poste 3485

### 7.5.7 Région Nord

#### CCMR

- CHU Amiens, Pr Patrick BERQUIN, Service de Neurologie pédiatrique, CHU Amiens Picardie –330 80054, AMIENS CEDEX 9, Tel 03 22 08 76 70
- CHU Lille, Dr Audrey RIQUET, Service de Neurologie pédiatrique – CHU Lille, Hôpital Calmette, Bâtiment Paul Boulanger, 59037 LILLE CEDEX, Tel 03 20 44 63 85



## 8 Annexe 4 : Stratégie de Recherche documentaire

Se référer à la Partie 2 Argumentaire du PNDS.

La recherche documentaire a été réalisée à l'aide des bases de données suivantes :

Pubmed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- Cochrane database
- Période de recherche : 1998-2021
- Langues retenues : Anglais
- Mots clés utilisés : [ASPM] / [WDR62] / [CDK5RAP2] AND [variation] OR [variant] OR [deletion] OR [intellectual disability] OR [neurodevelopmental disorder]

D'autres sites ont également été consultés :

HGMD : <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

OMIM : <https://www.omim.org/>

Genereviews : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555474/>

Nombre d'articles recensés	335
Nombre d'articles retenus	117



## 9 Annexe 5 : Bibliographie

Liste des publications référencées dans ce document

Une bibliographie plus détaillée est accessible dans l'argumentaire.

- Ahmad, I., Baig, S.M., Abdulkareem, A.R., Hussain, M.S., Sur, I., Toliat, M.R., Nurnberg, G., Dalibor, N., Moawia, A., Waseem, S.S., Asif, M., Nagra, H., Sher, M., Khan, M.M.A., Hassan, I., Rehman, S.U., Thiele, H., Altmuller, J., Noegel, A.A., Nurnberg, P., 2017. Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families revisited. *Clin Genet* 92, 62–68. <https://doi.org/10.1111/cge.12955>
- Al-Gazali, L., Ali, B.R., 2010. Mutations of a country: a mutation review of single gene disorders in the United Arab Emirates (UAE). *Hum Mutat* 31, 505–20. <https://doi.org/10.1002/humu.21232>
- Ariani, F., Mari, F., Amitrano, S., Di Marco, C., Artuso, R., Scala, E., Meloni, I., Della Volpe, R., Rossi, A., van Bokhoven, H., Renieri, A., 2013. Exome sequencing overrides formal genetics: ASPM mutations in a case study of apparent X-linked microcephalic intellectual deficit. *Clin Genet* 83, 288–90. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01901.x>
- Bilgüvar, K., Oztürk, A.K., Louvi, A., Kwan, K.Y., Choi, M., Tatli, B., Yalnizoğlu, D., Tüysüz, B., Cağlayan, A.O., Gökben, S., Kaymakçalan, H., Barak, T., Bakircioğlu, M., Yasuno, K., Ho, W., Sanders, S., Zhu, Y., Yilmaz, S., Dinçer, A., Johnson, M.H., Bronen, R.A., Koçer, N., Per, H., Mane, S., Pamir, M.N., Yalçinkaya, C., Kumandaş, S., Topçu, M., Ozmen, M., Sestan, N., Lifton, R.P., State, M.W., Günel, M., 2010. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 467, 207–210. <https://doi.org/10.1038/nature09327>
- Bond, J., Roberts, E., Mochida, G.H., Hampshire, D.J., Scott, S., Askham, J.M., Springell, K., Mahadevan, M., Crow, Y.J., Markham, A.F., Walsh, C.A., Woods, C.G., 2002. ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nat Genet* 32, 316–320. <https://doi.org/10.1038/ng995>
- Bond, J., Roberts, E., Springell, K., Lizarraga, S.B., Scott, S., Higgins, J., Hampshire, D.J., Morrison, E.E., Leal, G.F., Silva, E.O., Costa, S.M., Baralle, D., Raponi, M., Karbani, G., Rashid, Y., Jafri, H., Bennett, C., Corry, P., Walsh, C.A., Woods, C.G., 2005. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat Genet* 37, 353–5.
- Darvish, H., Esmaeeli-Nieh, S., Monajemi, G.B., Mohseni, M., Ghasemi-Firouzabadi, S., Abedini, S.S., Bahman, I., Jamali, P., Azimi, S., Mojahedi, F., Dehghan, A., Shafeghati, Y., Jankhah, A., Falah, M., Soltani Banavandi, M.J., Ghani, M., Garshasbi, M., Rakhshani, F., Naghavi, A., Tzschach, A., Neitzel, H., Ropers, H.H., Kuss, A.W., Behjati, F., Kahrizi, K., Najmabadi, H., 2010. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly. *J Med Genet* 47, 823–8. <https://doi.org/jmg.2009.076398> [pii] 10.1136/jmg.2009.076398
- Duerinckx, S., Désir, J., Perazzolo, C., Badoer, C., Jacquemin, V., Soblet, J., Maystadt, I., Tunca, Y., Blaumeiser, B., Ceulemans, B., Courtens, W., Debray,

- F.-G., Destree, A., Devriendt, K., Jansen, A., Keymolen, K., Lederer, D., Loeys, B., Meuwissen, M., Moortgat, S., Mortier, G., Nassogne, M.-C., Sekhara, T., Van Coster, R., Van Den Ende, J., Van der Aa, N., Van Esch, H., Vanakker, O., Verhelst, H., Vilain, C., Weckhuysen, S., Passemard, S., Verloes, A., Aeby, A., Deconinck, N., Van Bogaert, P., Pirson, I., Abramowicz, M., 2021. Phenotypes and genotypes in non-consanguineous and consanguineous primary microcephaly: High incidence of epilepsy. *Mol Genet Genomic Med* e1768. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1768>
- Fu, J., Glover, D.M., 2012. Structured illumination of the interface between centriole and peri-centriolar material. *Open Biol* 2, 120104. <https://doi.org/10.1098/rsob.120104>
- Letard, P., Drunat, S., Vial, Y., Duerinckx, S., Ernault, A., Amram, D., Arpin, S., Bertoli, M., Busa, T., Ceulemans, B., Desir, J., Doco-Fenzy, M., Elalaoui, S.C., Devriendt, K., Faivre, L., Francannet, C., Genevieve, D., Gerard, M., Gitiaux, C., Julia, S., Lebon, S., Lubala, T., Mathieu-Dramard, M., Maurey, H., Metreau, J., Nasserreddine, S., Nizon, M., Pierquin, G., Pouvreau, N., Rivier-Ringenbach, C., Rossi, M., Schaefer, E., Sefiani, A., Sigaudy, S., Sznajer, Y., Tunca, Y., Guilmin Crepon, S., Alberti, C., Elmaleh-Berges, M., Benzacken, B., Wollnick, B., Woods, C.G., Rauch, A., Abramowicz, M., El Ghouzzi, V., Gressens, P., Verloes, A., Passemard, S., 2018. Autosomal recessive primary microcephaly due to ASPM mutations: An update. *Hum Mutat*. <https://doi.org/10.1002/humu.23381>
- Nasser, H., Vera, L., Elmaleh-Bergès, M., Steindl, K., Letard, P., Teissier, N., Ernault, A., Guimiot, F., Afenjar, A., Moutard, M.L., Héron, D., Alembik, Y., Momtchilova, M., Milani, P., Kubis, N., Pouvreau, N., Zollino, M., Guilmin Crepon, S., Kaguelidou, F., Gressens, P., Verloes, A., Rauch, A., El Ghouzzi, V., Drunat, S., Passemard, S., 2020. CDK5RAP2 primary microcephaly is associated with hypothalamic, retinal and cochlear developmental defects. *J Med Genet* 57, 389–399. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106474>
- Nicholas, A.K., Khurshid, M., Desir, J., Carvalho, O.P., Cox, J.J., Thornton, G., Kausar, R., Ansar, M., Ahmad, W., Verloes, A., Passemard, S., Misson, J.P., Lindsay, S., Gergely, F., Dobyns, W.B., Roberts, E., Abramowicz, M., Woods, C.G., 2010. WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. *Nat Genet* 42, 1010–4.
- Passemard, S., Titomanlio, L., Elmaleh, M., Afenjar, A., Alessandri, J.L., Andria, G., de Villemeur, T.B., Boespflug-Tanguy, O., Burglen, L., Del Giudice, E., Guimiot, F., Hyon, C., Isidor, B., Megarbane, A., Moog, U., Odent, S., Hernandez, K., Pouvreau, N., Scala, I., Schaer, M., Gressens, P., Gerard, B., Verloes, A., 2009. Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations. *Neurology* 73, 962–9.
- Passemard, S., Verloes, A., Billette de Villemeur, T., Boespflug-Tanguy, O., Hernandez, K., Laurent, M., Isidor, B., Alberti, C., Pouvreau, N., Drunat, S., Gerard, B., El Ghouzzi, V., Gallego, J., Elmaleh-Berges, M., Huttner, W.B., Eliez, S., Gressens, P., Schaer, M., 2016. Abnormal spindle-like microcephaly-associated (ASPM) mutations strongly disrupt neocortical structure but spare the hippocampus and long-term memory. *Cortex* 74, 158–76. [https://doi.org/S0010-9452\(15\)00361-5](https://doi.org/S0010-9452(15)00361-5) [pii] 10.1016/j.cortex.2015.10.010

- Roberts, E., Jackson, A.P., Carradice, A.C., Deeble, V.J., Mannan, J., Rashid, Y., Jafri, H., McHale, D.P., Markham, A.F., Lench, N.J., Woods, C.G., 1999. The second locus for autosomal recessive primary microcephaly (MCPH2) maps to chromosome 19q13.1-13.2. *Eur J Hum Genet* 7, 815–20.
- Ruau, L., Drunat, S., Elmaleh-Bergès, M., Ernault, A., Guilmin Crepon, S., The MCPH Consortium, El Ghouzzi, V., Auvin, S., Verloes, A., Passemard, S., Van Maldergem, L., Engel, C., Altuzarra, C., Lamidieu, C., Bayat, A., Moortgat, S., Pelc, K., Maystadt, I., Abramowicz, M., Pirson, I., Duerinckx, S., Rostomashvili, N., Zweier, C., Abou Jamra, R., Lorenz, I., Haye, D., Zaafrane-Khachnaoui, K., Vaessen, S., Capri, Y., Servais, L., Di Maria, E., Kohlhase, J., Bast, T., Miladi, N., Dali, S., 2021. Neurological outcome in WDR62 primary microcephaly. *Dev Med Child Neurol dmcn.15060*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15060>
- Verloes, A., Drunat, S., Passemard, S., 1993. ASPM Primary Microcephaly, in: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Mirzaa, G., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
- Yigit, G., Brown, K.E., Kayserili, H., Pohl, E., Caliebe, A., Zahnleiter, D., Rosser, E., Bogershausen, N., Uyguner, Z.O., Altunoglu, U., Nurnberg, G., Nurnberg, P., Rauch, A., Li, Y., Thiel, C.T., Wollnik, B., 2015. Mutations in CDK5RAP2 cause Seckel syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 3, 467–80. <https://doi.org/10.1002/mgg3.158>
- Yu, T.W., Mochida, G.H., Tischfield, D.J., Sgaier, S.K., Flores-Sarnat, L., Sergi, C.M., Topçu, M., McDonald, M.T., Barry, B.J., Felie, J.M., Sunu, C., Dobyns, W.B., Folkerth, R.D., Barkovich, A.J., Walsh, C.A., 2010. Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. *Nat. Genet.* 42, 1015–1020. <https://doi.org/10.1038/ng.683>