

# Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

## SYNDROME D'AICARDI

### Argumentaire



### Centre de référence

### Déficiences intellectuelles de causes rares

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

### Filières DéfiScience & SensGene & AnDDI-Rares

Septembre 2019

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de référence  
Déficiences intellectuelles de causes rares « Centre Rett & polyhandicap ».  
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Syndrome d'Aicardi ».  
PNDS téléchargeable sur les sites des Filières de Santé DéfiScience & SensGene & AnDDi-Rare  
Et sur le site du centre de référence <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/defisciences-rett/>

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>4</b>
<b>Méthode globale d'élaboration du PNDS Syndrome d'Aicardi .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Recherche documentaire.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Argumentaire par chapitre.....</b>	<b>6</b>
2.1 Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques	6
2.2 Description neurologique du syndrome d'Aicardi	8
2.3 Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi	13
2.4 Description de l'épilepsie et de la prise en charge dans le syndrome d'Aicardi	17
2.5 Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi	20
2.6 Description neuropathologique	23
2.7 Description de la prise en charge anesthésique	24
2.8 Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi	25
2.9 Croissance, troubles osseux et orthopédiques	26
2.10 Tumeurs et syndrome d'Aicardi	26
2.11 Prise en charge bucco-dentaire	29
2.12 Essais thérapeutiques : aucune publication	29
2.13 Puberté – Evolution à l'âge adulte : aucune publication	29
2.14 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie : aucune publication	29
2.15 Echelles : aucune échelle spécifique de la sévérité du syndrome d'Aicardi n'a été publiée	30
2.16 Survie et causes de décès	30
2.17 Description des garçons et des jumeaux	30
2.18 Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées	31
<b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>	<b>38</b>
<b>Annexe-2. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients.....</b>	<b>39</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>42</b>
Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques	42
Description neurologique du syndrome d'Aicardi	42
Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi	43
Description neuropathologique	43
Description de l'épilepsie et de la prise en charge dans le syndrome d'Aicardi	44
Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi	44
Description de la prise en charge anesthésique	45
Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi	45
Croissance, troubles osseux et orthopédiques	45
Tumeurs et syndrome d'Aicardi	46
Survie et causes de décès	46
Description des garçons et des jumeaux	46
Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées	47
Diagnostics différentiels	47

## Liste des abréviations

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

## Préambule

Le PNDS sur le syndrome d'Aicardi 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.

## Méthode globale d'élaboration du PNDS Syndrome d'Aicardi

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche bibliographique »), une première version du PNDS a été réalisée par un Groupe de travail multidisciplinaire sous la coordination du Pr Nadia Bahi-Buisson (Service de neurologie pédiatrie, Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Centre Rett & polyhandicap, Hôpital Necker).

Le document a aussi été soumis à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, représentants-experts du Centre de référence Déficiences intellectuelles de causes rares.

Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

# Argumentaire

## 1 Recherche documentaire

On insiste sur la difficulté à extraire les références spécifiquement liées au syndrome d'Aicardi, en raison de l'importance croissante de la littérature du syndrome d'Aicardi-Goutières, dont le référencement Pubmed est commun.

Les premières publications concernant le syndrome d'Aicardi datent de 1965, sans la référence spécifique « syndrome d'Aicardi » mais avec le titre « A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities », et l'auteur Jean Aicardi suggère qu'il s'agissait de la description princeps du syndrome d'Aicardi.

- Nombre de références Pubmed sur le syndrome d'Aicardi entre 1965 et 2018 : 150 références au total (1<sup>ère</sup> référence en 1965, 1989 pour la 2<sup>e</sup> référence, puis 1999 référence dans laquelle le titre comporte « syndrome d'Aicardi »)
- Nombre de références Pubmed sur le syndrome d'Aicardi entre 1965 et 2018 : 12 revues dont un GeneReviews
- Nombre de références Pubmed sur le syndrome d'Aicardi entre 1965 et 2018 : 15 publications case report

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Cochrane Sites internet : clinical trials
Période de recherche	1965-2018
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	AICARDI syndrome not AICARDI-GOUTIERES

Les articles ont été sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs.

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon 19 chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS. Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.

## 2 Argumentaire par chapitre

### 2.1 Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques

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

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

Le syndrome d'Aicardi est une maladie très rare qui semble toucher toutes les ethnies de façon équivalente. L'incidence est estimée entre 1/105 000 et 1/167 000 aux Etats-Unis et entre 1/93 000 et 1/99 000 dans certains pays européens. La prévalence exacte du syndrome d'Aicardi est inconnue. Elle est estimée à 850 aux Etats-Unis et 4 000 dans le monde entier.

Thème	Principales sources	Commentaires
Description principes de la maladie	<sup>1</sup>	Description principes
	<sup>2</sup>	Cet article dans GeneReviews, publié en 2006 et révisé en 2014 reprend de façon exhaustive les caractéristiques cliniques (agénésie du corps calleux, lacunes chorio-rétiniennes, et spasmes infantiles), ainsi que les signes associés typiquement présents dans la maladie. Les signes neurologiques les plus fréquents sont la microcéphalie, l'hypotonie axiale, l'hypertonie des

Thème	Principales sources	Commentaires
		<p>membres avec une spasticité, un retard global du développement et une déficience intellectuelle. L'épilepsie est un signe majeur avec un début avec l'âge de 3 mois, et dans la majorité des cas avant 1 an. Elle évolue vers une épilepsie souvent multifocale et pharmacorésistance. Les anomalies costovertébrales sont courantes, et peuvent conduire à une scoliose dans 1/3 des cas. Les autres signes fréquents sont des signes morphologiques faciaux, des troubles gastro-intestinaux, des petites mains, des malformations vasculaires et des lésions pigmentaires sur la peau, une augmentation de l'incidence de tumeurs, un retard de croissance à partir de l'âge de 7-9 ans, et une puberté précoce. La survie varie considérablement, avec un âge moyen de mortalité de 8,3 ans et une médiane à 18,5 ans.</p>
<b>Critères du diagnostic</b>	<sup>3</sup>	<p>Description des critères du syndrome d'Aicardi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>triade classique</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ agénésie du corps calleux</li> <li>○ spasmes infantiles</li> <li>○ lacunes chorio-rétiniennes</li> </ul> </li> <li>• critères majeurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ malformations du cortex cérébral (polymicrogyrie)</li> <li>○ hétérotopies périventriculaires et sous corticales</li> <li>○ kystes arachnoïdiens autour du 3<sup>ème</sup> ventricule et/ou des plexus choroïdes</li> <li>○ colobome du nerf optique ou hypoplasie</li> </ul> </li> <li>• critères accessoires : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ anomalies vertébrales et des côtes</li> <li>○ microphthalmie</li> <li>○ EEG « split-brain » : tracé asynergique avec une dissociation de l'activité des deux hémisphères</li> <li>○ asymétrie des hémisphères cérébraux</li> </ul> </li> </ul>
	Proposition de révision des	Modification des critères initiaux (1999) en ajoutant les critères morphologiques (prémaxillaire proéminent et pointe du nez retroussée) et les tumeurs et malformations vasculaires.

Thème	Principales sources	Commentaires
	critères <sup>4</sup>	
<b>Phénotype et management du syndrome d'Aicardi</b>	<sup>5</sup>	Dans cette grande série de 69 patients, les auteurs ont rapporté les réponses de parents/aidants de 69 patients Aicardi (68 filles et un garçon 47,XXY), âgés de 5 mois à 32 ans (moyenne 88 mois). Les auteurs rapportent un ralentissement de la croissance à 10 ans en dessous du 5 <sup>ème</sup> percentile, et du poids à partir de l'âge de 7 ans en dessous du 25 <sup>ème</sup> percentile. L'âge médian de survie est de 18,5 ans (+/-4 ans). Les comorbidités les plus fréquemment rapportées sont l'épilepsie et les dysfonctions gastro-intestinales dans plus de 90% des cas.
	<sup>6</sup>	Dans ce papier de revue, l'auteur rapporte un « devenir développemental défavorable », avec une mortalité élevée, une morbidité importante, mais un spectre très large avec parfois des patientes moins sévèrement atteintes. Il souligne l'importance de critères majeurs (malformations corticales, formations kystiques, papillomes de plexus choroïdes) ; des anomalies oculaires, de type colobome en plus des lacunes et des crises focales au lieu des spasmes infantiles.
<b>Revue</b>	<sup>7</sup>	Cet article de revue souligne l'histoire et l'évolution de la description du syndrome d'Aicardi, des caractéristiques ophtalmologiques et électroencéphalographiques.

## 2.2 Description neurologique du syndrome d'Aicardi

Les signes neurologiques du syndrome d'Aicardi associent de façon variable, une hypotonie axiale, une hypertonie périphérique avec une spasticité souvent asymétrique, ou une hémiparésie. L'hémiparésie spastique touche souvent le même côté que les spasmes asymétriques et est controlatérale aux anomalies EEG.

Le périmètre crânien est le plus souvent normal à la naissance et évolue vers une microcéphalie secondaire modérée aux cours des premières années de la vie.

Le syndrome d'Aicardi évolue le plus souvent vers un polyhandicap mais il existe un spectre de sévérité. La plupart des patientes Aicardi ont un retard du développement modéré à sévère et une déficience intellectuelle ; toutefois certaines patientes Aicardi ont été décrites avec un retard du développement modéré.



Sur le plan développemental, les plus larges séries décrivent un niveau de développement inférieur à 6 mois (64%) et inférieur à 12 mois (91%). Seules 21% avaient acquis la marche mais moins de 10% avaient une marche autonome ou avec une assistance minimale. Seules 3% des patientes de plus de 2 ans pouvaient communiquer en utilisant des phrases.

Les crises épileptiques sont habituellement pharmacorésistantes, mais il existe des descriptions (sous la forme de case reports) de crises focales et de spasmes contrôlés par le traitement anti-épileptique. Il existe également des cases reports rapportant des tentatives de chirurgie de l'épilepsie sans résultat à long terme décrit.

Dans une étude réalisée avec l'association des familles Aicardi des Etats-Unis (34 patientes), toutes les patientes présentaient une épilepsie active, la moitié d'entre elles avaient présenté au moins une fois une complication respiratoire (pneumopathie), 1/3 n'avaient pas d'alimentation autonome, et 3/4 mangeaient une alimentation mixée. Un quart des patientes pouvaient marcher, 10% pouvaient courir, et seule une pouvait dire des mots isolés.

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

Séries de patients		
	8	Dans ce travail, les auteurs ont comparé la présentation clinique, radiologique, électro physiologique et le devenir de 31 enfants avec épilepsie et agénésie du corps calleux (11 garçons et 20 filles) dont 14 avait un syndrome d'Aicardi (100% filles). <b>L'âge médian du début des crises est plus faible dans le syndrome d'Aicardi par rapport aux patients avec une agénésie du corps calleux (ACC) non syndromiques (2 versus 5 mois P =0.006).</b> Le déficit moteur (marche) et de langage est plus important chez les Aicardi. Les anomalies du cortex cérébral visualisée en IRM et en PET FdG (glucose) sont plus importantes dans l'Aicardi que dans les <b>agénésies du corps calleux non syndromiques.</b>
	9	Les auteurs ont réalisé une enquête nationale sur le syndrome d'Aicardi en Norvège, afin d'obtenir des caractéristiques épidémiologiques sur la maladie. Six filles âgées de 7 à 27 ans ont été identifiées. La prévalence estimée de la maladie est de 0,63/ 100 000 filles. Parmi celles-ci, une n'a jamais présenté de crise épileptique, alors que les 5 autres ont présenté des spasmes infantiles. Les EEG ont montré une hypsarythmie (100% cas) associée à des suppression-burst prolongés dans 2 cas, ou des aplatissements brefs du tracé dans 3 cas. Dans 4/5 cas, l'épilepsie s'est améliorée avec l'âge.
	10	Dans ce travail, les auteurs ont compilé plusieurs sources internationales afin de décrire l'incidence, la prévalence et l'espérance de vie des patientes Aicardi. 408 cas ont été répertoriés, âgés de 1 mois à 42

		<p>ans. L'incidence de la maladie est de 1/105 000 naissances aux USA et 1/93 000 aux Pays-Bas. La prévalence la plus importante rapportée est aux USA (853 patients) et estimée à 1 000 dans le monde. 45 cas de patientes décédées ont été rapportés entre 1 mois et 33 ans avec un risque maximal à 16 ans. La probabilité de survie à 27 ans est de 0,62 (95% CI, 0.47-0.77). L'espérance de vie est liée au niveau de handicap des patientes Aicardi.</p>
	<sup>11</sup>	<p>Il s'agit d'une étude nationale réalisée en Suède sur 18 patientes diagnostiquées « syndrome d'Aicardi » nées entre 1975 et 2002. 15/18 avaient tous les critères du syndrome d'Aicardi et 3 étaient considérées comme des « variants » car présentaient 2/3 critères en plus de malformations cérébrales et/ou d'anomalies chorio-rétiniennes. La prévalence estimée est de 2 à 15/100 000 filles. Toutes avaient des mensurations néonatales normales, à l'exception d'une patiente. L'âge au diagnostic variait de 3 jours à 12 ans et diminue avec le temps, traduisant une meilleure connaissance médicale de la maladie. Les premiers signes étaient des crises d'épilepsie, 6 myocloniques, 4 généralisées tonico-cloniques, et 8 toniques, cloniques ou partielles secondairement généralisées. Parmi les 18 patientes, une avait une hypsarythmie, 5 des anomalies épileptiformes multifocales, 3 des bouffées bilatérales indépendantes, 2 des suppressions bursts, 6 des pointes, et 1 un ralentissement diffus de l'activité de fond. Des anomalies EEG asymétriques sont rapportées dans 13/18 (72 %). Les auteurs concluent que les crises comme les anomalies EEG peuvent ne pas être spécifiques au début de la maladie.</p> <p>Sur l'IRM, 13/18 avaient une agénésie complète du corps calleux (72%), 3/18 (17%) une agénésie partielle, et 2/18 (11%) une hypoplasie du corps calleux. Parmi les 15 patientes avec un syndrome d'Aicardi certain, 13 avaient des lacunes binoculaires et 2 une atteinte unilatérale.</p>
	<sup>12</sup>	<p>Les auteurs ont réalisé une enquête nationale sur le syndrome d'Aicardi en Suède afin d'obtenir des caractéristiques épidémiologiques sur la maladie. 18 patientes âgées de 1 à 27 ans ont été identifiées et réexaminées pour l'étude. 13 ont développé une épilepsie pharmacorésistante, mais 1 a été libre de crises après une chirurgie de l'épilepsie. 2 suivaient un régime cétoène. La plupart des EEG retrouvaient des anomalies multifocales. Toutes avaient un polyhandicap avec une dépendance totale, à l'exception d'une qui avait une déficience intellectuelle légère et une absence de crise épileptique. La communication, la nutrition, et les fonctions motrices étaient affectées. Les fonctions visuelles, difficiles à évaluer en raison du déficit intellectuel, variaient de normales à sévèrement atteintes.</p> <p>Deux ans après la première évaluation, 12/18 patientes étaient vivantes à un âge médian de 13,5 ans (3-31</p>

		ans). 6 étaient décédées entre 3 et 10 ans. Toutes ces patientes avaient une épilepsie sévère et étaient les plus lourdement handicapées. 2 sont décédées de tumeurs cérébrales malignes.
	5	<p>Les auteurs ont réalisé une enquête auprès des aidants de 69 patients Aicardi âgés de 5 mois à 32 ans (âge moyen 88 mois). Toutes sont des filles à l'exception d'un garçon 47,XXY.</p> <p>Parmi les observations de ce travail, les auteurs ont retrouvé un ralentissement de la croissance à partir de l'âge de 10 ans en-dessous du 5<sup>ème</sup> percentile et du poids à partir de l'âge de 7 ans en-dessous du 25<sup>ème</sup> percentile. L'âge médian de survie est estimé à 18,5 ans (+/-4 ans).</p> <p>Les principales comorbidités sont des <b>dysfonctions gastro-intestinales dans &gt;90% cas</b>, tels que des épisodes récurrents de constipation (64/68 ; 94%), reflux gastro-œsophagien (37/66 ; 56%), douleurs abdominales (24/57 ; 42%) et diarrhée (25/65 ; 38%). Le polyéthylène glycol est le médicament le plus utilisé pour la constipation. 17/65 (26%) ont eu une gastrostomie d'alimentation associée à une fundoplicature de Nissen à visée anti-reflux. Les autres traitements du reflux étaient le lansoprazole et l'oméprazole. 27/66 (42%) avaient une alimentation entérale, sur gastrostomie (23 ; 11%) ou sur jéjunostomie (3 ; 4%). Dans 13 cas, elles avaient une alimentation mixte, orale et entérale.</p> <p>Les <b>complications respiratoires</b> sont également fréquentes, en particulier les pneumopathies infectieuses (30/66 ; 45%), et les pneumopathies de déglutition (33/67 ; 49%). Dans plus de la moitié des cas (54%), elles ont nécessité une oxygénothérapie en hospitalisation. 28% ont eu besoin d'une oxygénothérapie à domicile. Des épisodes d'apnée sont rapportés dans 21% des cas. L'utilisation de traitements bronchodilatateurs inhalés et d'un percussionnaire semble avoir été bénéfique sur l'état respiratoire des patientes. <b>Les complications orthopédiques</b> sont rapportées dans la moitié des cas, à type de scoliose 37/67 (55%) ou de cyphose 11/62 (18%). Dans cette série, les anomalies des côtes sont retrouvées dans 6/62 (10%) et des hémivertèbres dans 15/64 (23%).</p>
	13	<p>Les auteurs ont réalisé l'analyse d'auto-questionnaires adressés aux familles de l'Aicardi Syndrome Foundation envoyés pendant l'année 2000. Les informations de 77 patientes Aicardi ont été analysées. L'âge des patientes était 1 à 25 ans (moyen = 7,2 ans). Toutes les patientes avaient un retard du développement sévère estimé entre 2 et 36 mois. 91% avaient des acquisitions inférieures à celles de 12 mois. Les crises épileptiques sont rapportées dans 92% cas, de fréquence quotidienne pour 67%. Les spasmes infantiles sont les crises les plus courantes (17%) et de nombreux autres types sont rapportés. 73% des patientes avaient plus de 2 anti-épileptiques. 5 patientes ont un stimulateur du nerf vague, et 1</p>

		une hémisphérectomie. Les principales comorbidités sont la scoliose, la constipation, le reflux gastro-œsophagien, les pneumopathies de déglutition, des otites, mais l'impression générale des aidants est que leur « santé globale » est bonne.
	14	Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective sur 14 patientes avec un syndrome d'Aicardi vues à l'Hospital for Sick Children de Toronto (Ontario, Canada) entre 1975 et 1992, dans le but de documenter <b>leur histoire naturelle et d'estimer leur espérance de vie</b> . Leurs résultats montrent que la survie à 6 ans est de 76% et de 40% à 15 ans. 13/14 patientes pouvaient se déplacer en marchant ou en rampant et 4 (29%) avaient quelques mots de langage. Les auteurs ont tenté de corrélérer la présence de <b>28 signes neurologiques</b> avec l'évolution à long terme et la survie, et aucun facteur prédictif de sévérité n'a été identifié.
	15	Il s'agit d'une enquête nationale réalisée entre les années 1985 et 1986. Parmi les 20 patientes diagnostiquées avec un syndrome d'Aicardi, 9 avaient la triade classique -spasmes infantiles, agénésie du corps calleux et lacunes chorio-rétiniennes, 3 avaient une agénésie du corps calleux et lacunes chorio-rétiniennes, et 5, une agénésie du corps calleux et des spasmes infantiles. Ils ont classé les 12 patientes avec une agénésie du corps calleux et des lacunes comme des formes typiques, et les autres comme des formes variantes ou atypiques. Ils n'ont pas vu de différence sur la fréquence des anomalies vertébrales entre les formes typiques et variantes.
	16	Dans une série de 18 patientes, sont décrits : l'épilepsie précoce et le retard du développement (100% cas, l'agénésie du corps calleux (complète : 72% ; partielle : 28%) et les lacunes chorio-rétiniennes (100%). Les anomalies costo-vertébrales, parmi lesquelles des hémivertèbres, une scoliose, des côtes absentes ou malformées sont présentes dans 39% des cas, des hétérotopies corticales dans 50% des cas et une microphthalmie dans 1/3 cas.
<b>Case reports</b>		
	17	Les auteurs rapportent un cas particulier de syndrome d'Aicardi avec une hypoplasie du corps calleux, des hétérotopies sous-épendymaires, des lacunes chorio-rétiniennes, des crises épileptiques, avec un développement cognitif normal. <b>Les auteurs suggèrent que le pronostic neurodéveloppemental du syndrome d'Aicardi n'est pas nécessairement défavorable.</b>

	18	Les auteurs rapportent un cas particulier d'une fille de 2 ans avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie du corps calleux, des lacunes chorio-rétiniennes unilatérales, qui n'a jamais présenté de crises épileptiques et <b>dont le développement psychomoteur et cognitif est normal.</b>
	19	Les auteurs rapportent l'expérience d'un traitement précoce par vigabatrin pouvant améliorer le devenir d'une patiente Aicardi.
	20	Les auteurs rapportent un cas particulier d'une fille de 6 ans avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie du corps calleux, d'autres malformations cérébrales, une scoliose, des lacunes chorio-rétiniennes bilatérales. Cette enfant n'a jamais présenté de crise épileptique, son EEG a toujours été normal. Elle présentait un déficit intellectuel léger avec un QI global à 61.
	21	Les auteurs rapportent un cas particulier d'une fille de 6 ans avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie partielle du corps calleux, un kyste arachnoïdien interhémisphérique, un contrôle parfait de son épilepsie et un devenir cognitif et visuel « favorable ».
	22	Les auteurs rapportent un cas particulier d'une fille de 5 ans avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie isolée du corps calleux sans autre malformation cérébrale avec un retard psychomoteur modéré, capable de marcher et de communiquer. Elle a présenté des spasmes infantiles à 6 mois qui ont répondu à un traitement par ACTH. A 18 mois, elle a développé des crises myocloniques, puis à 3 ans, des chutes atoniques de la tête pharmaco-résistantes. Elle a acquis la marche à 2 ans et pouvait dire un mot à 1,5 an.

### 2.3 Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi

*Les aspects neuroradiologiques* sont essentiels dans la définition du syndrome d'Aicardi, bien qu'ils aient été décrits à l'époque de l'encéphalographie gazeuse. Avec le développement du scanner cérébral puis de l'IRM, l'analyse des lésions associées au syndrome d'Aicardi a été rendue possible. Ainsi, les données récentes d'imagerie confirment que le syndrome d'Aicardi est une **malformation cérébrale complexe** qui combine une agénésie du corps calleux à des dysplasies corticales, des hétérotopies, des kystes arachnoïdiens, des anomalies vermiennes et souvent des papillomes des plexus choroïdes. **La seule agénésie du corps calleux, partielle ou complète ne suffit pas pour le diagnostic ou la définition du syndrome d'Aicardi.**

*L'agénésie du corps calleux* est complète dans la majorité des cas (137/169 décrits). L'agénésie partielle est plus rare (32/169), le plus souvent postérieure, bien que quelques cas d'agénésie antérieure aient été décrits.

Les *hétérotopies périventriculaires* sont courantes, probablement constantes, mais ne peuvent être identifiées qu'en IRM. Certaines sont volumineuses et nombreuses ; toutefois, quelques cas d'hétérotopies sous-corticales de petite taille peu nombreuses ont été décrits.

Des zones de « *dysplasie corticale* » souvent décrites comme des zones de cortex polymicrogyriques font partie des critères majeurs de la maladie. Selon quelques rares descriptions neuropathologiques, ces polymicrogyries sont caractérisées par une absence complète de lamination corticale et une fusion des couches moléculaires.

Une « *asymétrie globale des hémisphères cérébraux* » est également fréquente et contribue à l'aspect particulier de l'IRM cérébrale du syndrome d'Aicardi en comparaison des autres causes d'agénésie du corps calleux.

Les « *formations kystiques intracrâniennes* » sont également fréquentes et souvent de localisations multiples, bien que non soulignées dans certaines descriptions.

Les « *kystes des plexus choroïdes* » sont présents dans plus de 50% des cas, de taille variant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils peuvent être uni- ou bilatéraux. Les kystes sont observés préférentiellement dans la fissure inter hémisphérique ou dans la région du 3<sup>ème</sup> ventricule, dans la zone de la glande pinéale. Certains peuvent être très volumineux et compressifs. Le plus souvent, ces kystes sont asymptomatiques et n'entraînent pas d'hydrocéphalie justifiant une dérivation chirurgicale. Selon les rares documentations neuropathologiques, ces kystes auraient une origine épendymaire ou se développeraient entre la dure-mère et le cortex, considérés alors comme des kystes arachnoïdiens. L'association « kystes des plexus choroïdes et supratentoriels et agénésie du corps calleux » semble être un des signes clés permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome d'Aicardi en imagerie prénatale.

De multiples autres anomalies intracrâniennes ont été décrites dans le syndrome d'Aicardi, parmi lesquelles l'holoprosencéphalie ou des tumeurs embryonnaires. L'association à des *papillomes des plexus choroïdes* a été rapportée plusieurs fois.

Séries de patients		
	23	Il s'agit de la seule série décrivant une caractérisation neuroradiologique du syndrome d'Aicardi chez 23 filles dont les IRM ont été revues de façon monocentrique par un seul investigateur. Toutes ont des polymicrogyries, à prédominance frontales et péricoronaire, souvent associées à un défaut d'operculisations. Des hétérotopies nodulaires périventriculaires sont présentes dans tous les cas ; 10 ont des kystes arachnoïdiens uniques, et 11 multiples. On retrouve des anomalies cérébelleuses dans 95% des cas et un élargissement de la lame tectale dans 10 cas.

	24	<p>Il s'agit de la description des imageries successives d'une patiente atteinte du syndrome d'Aicardi depuis la période fœtale à l'enfance. Le diagnostic a été évoqué sur une imagerie fœtale montrant une agénésie du corps calleux associée à des anomalies corticales focales et une ventriculomégalie.</p> <p>Les imageries post-natales ainsi que le suivi clinique ont confirmé le diagnostic de syndrome d'Aicardi par la présence de lacunes chorio-rétiniennes et de spasmes infantiles. Les signes clés du syndrome d'Aicardi en imagerie fœtale sont soulignés dans cet article.</p>
	25	<p>Il s'agit de la description des imageries successives de 2 patientes atteintes du syndrome d'Aicardi depuis la période fœtale à l'enfance. Les auteurs soulignent l'importance de l'asymétrie interhémisphérique, associées aux autres anomalies du syndrome d'Aicardi, agénésie du corps calleux, malformations kystiques, et anomalies de la fosse postérieure comme des signes clés visibles en prénatal qui doivent faire évoquer le diagnostic.</p>
	26	<p>Cette étude d'une cohorte de 26 enfants Aicardi âgés de 3 mois à 19 ans propose un score de sévérité de la maladie pour évaluer la sévérité de l'atteinte ophtalmologique et cérébrale.</p> <p>La fréquence des colobomes du nerf optique, des lacunes sévères et des microphthalmies touchant 1 ou 2 yeux (parmi ceux pour lequel le fond d'œil a pu être réévalué) était de 10/24 (42%), 8/22 (36%), et 7/26 (27%), respectivement.</p> <p>Une atteinte asymétrique oculaire et en IRM cérébrale était retrouvée dans 18% (4/22) et 58% (15/26) des patients, respectivement avec une atteinte plus fréquente à droite qu'à gauche (<math>V = 52</math>, <math>P = 0.028</math>).</p> <p>Une corrélation significative a été retrouvée entre l'atteinte cérébrale asymétrique et la présence d'une microphthalmie (<math>T = 2.54</math>, <math>P = 0.02</math>).</p>
	27	<p>Il s'agit de la 1ère étude en DTI (Diffusion tensor imaging) chez 2 patientes Aicardi et 2 sujets contrôles avec une agénésie du corps calleux et une malformation corticale sans syndrome d'Aicardi.</p> <p>Les auteurs rapportent leur résultat en reconstruction 3D de la tractographie. Dans 1 cas, on retrouve une absence complète de connectivité cortico-corticale normale, avec seulement un faisceau fronto-occipital inférieur gauche individualisable en DTI. Dans l'autre cas, on retrouve des bandelettes cingulaires bilatérales mais les autres faisceaux cortico-corticaux n'étaient pas retrouvés. Les autres tractus de substance blanche, cortico-spinaux, ponto-cérébelleux, et les radiations thalamiques antérieures sont normales dans le syndrome d'Aicardi. En revanche, dans les deux contrôles, on identifie les tractus intra-hémisphériques corticaux et les fibres sous corticales de façon normale.</p>

		Ces résultats suggèrent une atteinte diffuse de l'organisation de la connectivité cortico-corticale dans le syndrome d'Aicardi non retrouvée dans d'autres formes de malformations corticales avec agénésie du corps calleux.
<b>Prénatal</b>	28	Il s'agit d'un cas particulier d'un enfant dont le diagnostic de syndrome d'Aicardi a été posé en période néonatale, mais dont les premiers signes étaient une hydrocéphalie vue en échographie fœtale. Les auteurs discutent les diagnostics différentiels de l'hydrocéphalie et de la ventriculomégalie fœtale, liés à des processus clastiques, infectieux et malformatifs.
	29	Il s'agit d'un cas particulier d'un enfant de 12 mois présentant un syndrome d'Aicardi caractérisé par des lacunes chorio-rétiniennes, des spasmes infantiles, des défauts de vertèbres thoraciques, une absence de 12 <sup>e</sup> côte de façon bilatérale, et sur l'IRM, un corps calleux présent et un kyste arachnoïdien de la citerne quadrigéminale.
<b>Neuropathologie</b>		
	30	Il s'agit d'un cas particulier de l'étude neuropathologique du cerveau d'une enfant de 5 ans ayant un syndrome d'Aicardi diagnostiquée à 2 mois. L'étude neuropathologique retrouve des hétérotopies corticales, une agénésie du corps calleux postérieure, une hypoplasie unilatérale d'un nerf optique, et une hypoplasie des hémisphères cérébelleux.
	31	Il s'agit de la description neuropathologique de 3 cas de polymicrogyrie non laminaire, une agénésie du corps calleux et des hétérotopies. Un des cas correspondait à un syndrome d'Aicardi. La dysplasie corticale était caractérisée par (1) une plaque corticale fine sans couche individualisable et une disposition radiaire et non horizontale des neurones ; (2) des microgyries avec une fusion des couches moléculaires ; (3) une persistance de cellules transitoires dans la couche moléculaire (Cajal-Retzius). Une étude en Golgi du cortex dans un cas a montré une orientation anormale de l'arbre dendritique dans les couches superficielles et le long de la couche moléculaire fusionnée. Les hétérotopies sont de deux types : des neurones épars dans la région sous corticale et dans la 1 <sup>ère</sup> couche, et nodulaire dans les régions para-ventriculaires et les centres semi-ovales.
	32	Il s'agit d'un cas particulier de l'étude neuropathologique du cerveau d'une enfant de 4 ans ayant un syndrome d'Aicardi. L'étude neuropathologique a montré une agénésie du corps calleux et de la commissure antérieure, une orientation anormale des hippocampes, des hétérotopies périventriculaires et



		<p>des polymicrogyries non laminaires des régions fronto-pariétales et des deux gyrus cingulaires.</p> <p>Des multiples kystes non communicants de la région supracolliculaire médiane, des kystes de plexus choroïdes ainsi qu'une hypoplasie du vermis inférieur ont été retrouvés.</p> <p>L'étude en Golgi du cortex polymicrogyrique retrouve une orientation anormale des neurones. L'étude des hétérotopies révèle la présence de multiples types de neurones ressemblant à des neurones corticaux.</p>
--	--	---

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

La majorité des filles atteintes du syndrome d'Aicardi débutent une épilepsie avant l'âge de 3 mois et le plus souvent avant l'âge de 1 an. Les spasmes infantiles sont la forme de crise la plus fréquemment observée, et évoluent vers différents types de crises épileptiques et le plus souvent pharmacorésistantes. Les principales anomalies EEG retrouvées sont des anomalies épileptiformes multifocales séparées par des aplatissements électrographiques (burst suppression) et une dissociation de l'activité des deux hémisphères (asynchronie liée à l'agénésie du corps calleux).

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

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

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

Le traitement de l'épilepsie n'est pas spécifique au syndrome d'Aicardi et aucun anti-épileptique spécifique n'a particulièrement démontré son efficacité. L'utilisation des corticoïdes et de l'ACTH est discutée dans la prise en charge des spasmes en raison de leur absence d'efficacité et des risques et

complications qui y sont associées. Certaines patientes ont eu un stimulateur du nerf vague dont l'efficacité n'a pas été spécifiquement démontrée dans le syndrome d'Aicardi.

Séries de patients		
	33	<p>Il s'agit de la description de 4 patientes Aicardi qui ont eu un traitement chirurgical de l'épilepsie dont 2 ont eu une callosotomie totale (chez des patientes avec une agénésie partielle du corps calleux) et 3 ont eu un stimulateur du nerf vague.</p> <p>L'évolution des crises est variable, de la disparition complète des crises à l'aggravation. La meilleure réponse au traitement a été obtenue chez une enfant avec un syndrome d'Aicardi avec une agénésie partielle du corps calleux traitée par une callosotomie. L'effet du stimulateur du nerf vague était également variable.</p> <p><b>Les auteurs concluent que la chirurgie de l'épilepsie palliative conduit à des résultats variables chez les patientes Aicardi, et qu'aucun critère prédictif de l'efficacité de cette chirurgie n'a pas pu être identifié.</b></p>
	34	<p>Il s'agit de la description des résultats de la chirurgie de résection de la dysplasie chez deux patientes atteintes du syndrome d'Aicardi présentant une épilepsie pharmaco-résistante. La 1<sup>e</sup> patiente, qui a eu une hémisphérectomie fonctionnelle, a été libre de crises pendant 6 mois post-opératoire. Son développement moteur a progressé. A 43 mois post-opératoire, les spasmes ont réapparu à une fréquence de 1 à 3 par jour. La 2<sup>nd</sup>e patiente a eu une lobectomie fronto-pariétale droite. La fréquence et la sévérité des crises ont diminué mais les crises ont persisté après la chirurgie de l'épilepsie. L'enfant a présenté une amélioration de son éveil après la chirurgie, mais est décédée 21 mois après la chirurgie en raison d'une cause inconnue. Les études neuropathologiques ont retrouvé une dysplasie corticale focale, des polymicrogyries et des hétérotopies nodulaires. <b>Les auteurs concluent que la chirurgie de résection est une option possible mais pour le moment, l'efficacité n'est pas démontrée.</b></p>
	35	<p>Les auteurs rapportent les résultats de l'utilisation du cannabidiol (CBD) pour traiter l'épilepsie en usage compassionnel. 19 patients avec un syndrome d'Aicardi ont été inclus entre janvier 2014 et décembre 2016, en plus d'enfants avec un syndrome CDKL5, un Dup15q ou un syndrome de Doose.</p> <p>Cette étude donne des preuves de classe III sur la sécurité et l'efficacité à long terme de l'utilisation du CBD pour des patients avec une épilepsie pharmacorésistante tels que le syndrome d'Aicardi, le syndrome CDKL5, le Dup15q ou le syndrome de Doose.</p>

	<sup>36</sup>	Il s'agit de la caractérisation électro-clinique de l'épilepsie et son évolution chez 6 patientes avec un syndrome d'Aicardi. L'âge du début des crises est < à 3 mois dans 5 cas, et 4 mois chez une patiente. Toutes ont développé des spasmes persistants jusqu'à la dernière évaluation. 5 patientes ont eu d'autres types de crises qui ont disparu pendant l'enfance. Au début de l'épilepsie, 4/6 avaient un pattern EEG comportant des décharges indépendantes bilatérales et dans un cas, un pattern suppression-burst. Ces décharges ont évolué vers une hypsarythmie ou des pointes multifocales entre 3 ans 1 mois et 4 ans 9 mois.
	<sup>37</sup>	Il s'agit de la caractérisation électro-clinique de l'épilepsie et son évolution chez 7 patientes avec un syndrome d'Aicardi. Dans tous les cas, des crises partielles ont précédé l'apparition des spasmes asymétriques. Les crises partielles et les spasmes ont été enregistrés avec une corrélation constante entre la localisation EEG des crises partielles et le côté des spasmes asymétriques. Dans 6/7 cas, les salves de spasmes précédaient la décharge focale alors que dans le 7 <sup>e</sup> cas, la décharge focale apparaissait au milieu de la salve, suggérant que les crises focales et les spasmes faisaient partie de la même manifestation critique.
<b>Case reports</b>	<sup>38</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 4 ans avec un syndrome d'Aicardi ayant développé une épilepsie partielle migrante lors de ses premiers jours de vie. Les crises ont débuté par des crises toniques unilatérales comportant une déviation de la tête et des yeux suivie d'une contraction tonique d'un hémicorps. A 6 mois, elle a développé des spasmes épileptiques pharmacorésistants. Cette enfant n'a fait aucune acquisition motrice, n'a jamais développé de contact visuel et a été alimentée par sonde nasogastrique. Les auteurs suggèrent que l'association « épilepsie partielle migrante et syndrome d'Aicardi » est possible, et que ce phénotype épileptique est de mauvais pronostic.
	<sup>39</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant avec un syndrome d'Aicardi ayant développé deux types de spasmes épileptiques asymétriques enregistrés en EEG vidéo à l'âge de 3 mois. Lorsque les deux types de spasmes survenaient en même temps, ils étaient strictement indépendants et évoluaient pour leur propre compte aussi bien sur le plan clinique que sur le plan EEG.
	<sup>40</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant avec un syndrome d'Aicardi ayant développé des crises réflexes audiogéniques, spécifiquement déclenchées par le son des informations télévisées. Aucun autre stimulus simple ou complexe ne déclenchait les crises. Les auteurs suggèrent que l'association « crises réflexes audiogéniques et syndrome d'Aicardi » est possible.
	<sup>19</sup>	Il s'agit de la description de 2 enfants avec un syndrome d'Aicardi ayant bien répondu au vigabatrin avec un développement psychomoteur bon.

	41	Il s'agit d'un cas particulier d'un enfant présentant un syndrome d'Aicardi caractérisé avec une épilepsie pharmacorésistante et de multiples kystes de la glande pinéale et un kyste épendymaire. Le traitement chirurgical des kystes n'a pas modifié la sévérité de l'épilepsie.
--	----	---

## 2.5 Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi

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

Les *lacunes chorio-rétiniennes* sont considérées comme pathognomoniques. Elles sont quasiment toujours multiples bien que d'étendue variable et sont généralement bilatérales. Au fond d'œil, elles se présentent comme des zones blanchâtres ou rosées dont la taille varie (dont la taille varie de 1/10<sup>ème</sup> à plusieurs fois la taille du disque du nerf optique (tache aveugle). Elles sont sur le même plan que la rétine et ne sont pas traversées mais contournées par des vaisseaux. Des dépôts pigmentaires sont fréquemment présents à leur périphérie ou même dans leur partie centrale et peuvent augmenter avec l'âge. Toutefois, la taille des lacunes ne change pas avec le temps. Les plus grosses lacunes ont tendance à fusionner autour du disque, alors que les petites lésions rosées ont tendance à rester en périphérie. Les études histologiques n'ont montré aucune composante lésionnelle dégénérative ou inflammatoire dans les lacunes. On observe un amincissement de la choroïde et de la sclère dans les régions correspondant aux lacunes, et l'épithélium pigmentaire apparaît comme hypopigmenté ou dépigmenté avec une dégénérescence des cônes et des bâtonnets. Les anomalies les plus sévères décrites mentionnent une dégénérescence microkystique de la couche neuroectodermique externe et de la couche plexique interne.

Dans la plupart des cas, d'autres anomalies ophtalmologiques sont associées aux lacunes. Les plus courantes sont des *colobomes* du disque optique, retrouvés dans 81/184 cas, souvent unilatéraux (50/81). Dans de rares cas, un colobome unilatéral peut être associé à des lacunes chorio-rétiniennes contralatérales. Les colobomes sont souvent postérieurs, comme le colobome du nerf optique, visibles en imagerie comme une dilatation kystique du nerf rétrobulbaire.

Des *dépôts pigmentaires* en anneau, souvent entourant la papille colobomateuse, sont rapportées et ressemblent aux anomalies type « morning glory ».

Une *microphthalmie*, presque toujours unilatérale ou prédominant d'un côté est observée dans presque ¼ des cas. Elles peuvent être associées à des lacunes ipsilatérales lorsque la microphthalmie n'est pas trop sévère.

D'autres anomalies telles que la *persistance d'un vitré primitif* ou d'une *membrane pupillaire fœtale* ont été rapportées.

Malgré des atteintes rétiniennes extensives, **la cécité complète est rare**, et la plupart des patients avec un syndrome d'Aicardi ont une vision fonctionnelle non évaluable en raison du déficit cognitif. Selon les résultats d'une enquête réalisée auprès des familles, 1/3 des filles Aicardi ont une cécité unilatérale.

Séries de patients		
	42	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de 8 patientes avec un syndrome d'Aicardi en Irlande du Nord. 4 avaient une microphthalmie associée à des <b>anomalies iriennes</b>, 2 une microphthalmie bilatérale avec une aniridie partielle, et 2 une microphthalmie unilatérale avec un colobome irien homolatéral. Des <b>anomalies du disque optique</b> ont été observées sur 11 yeux de 6 enfants. 2 patients avec des zones de prolifération fibrovasculaire, et dans les deux cas, des décollements rétiniens. <b>Cette étude souligne la présence d'aniridie dans 2/8 cas, jamais rapportée, une incidence élevée d'anomalies du disque optique (50%) et de dysplasie rétinienne dans le syndrome d'Aicardi.</b></p>
	43	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 40 patientes avec un syndrome d'Aicardi examinées par le même ophtalmologiste dans le cadre d'un meeting annuel des familles Aicardi aux USA. Pour chaque patiente, ont été réalisés une anthropométrie faciale, un examen avec un biomicroscope portable et quand cela était possible une ophtalmoscopie indirecte.</p> <p>Les signes les plus fréquents étaient des lacunes chorio-rétiniennes (66 dans les 75 yeux examinés ; 88%) et des anomalies du nerf optique (61 dans les 75 yeux examinés ; 81%). Les autres anomalies moins communes sont la persistance d'une membrane pupillaire fœtale (4 dans les 79 yeux examinés ; 5%) et des synéchies antérieures (1 dans les 79 yeux examinés ; 1%).</p> <p><b>Cette étude souligne l'association des signes associées aux lacunes chorio-rétiniennes du syndrome d'Aicardi et décrit le spectre des anomalies oculaires, papillaires et rétiniennes associées, allant de la dysplasie du nerf optique jusqu'à la microphthalmie sévère.</b></p>
	44	<p>Il s'agit de la <b>1<sup>ère</sup> description d'étude en angiographie à la fluorescéine et en OCT (optical coherence tomography)</b> pour examiner le segment postérieur des yeux d'une enfant de 8 mois avec un syndrome d'Aicardi. La plupart des anomalies observées sont les mêmes que celles publiées en histopathologie, à l'exception des</p>

		kystes de la couche nucléaire interne jamais décrits jusqu'alors.
	45	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 14 patientes avec un syndrome d'Aicardi examinées et suivies par le même ophtalmologiste entre 1975 et 1992. L'acuité visuelle documentée par Snellen, Sherian-Gardner, des tests de préférence visuelle, des PEV était normale ou subnormale pour 6 yeux de 4 enfants examinés. La fonction visuelle était corrélée significativement avec l'aspect de la macula. La fonction visuelle était préservée si la fovéa avait un aspect normal au fond d'œil et ne comportait pas de lacune. La taille de la plus grosse des lacunes chorio-rétiniennes était significativement corrélée au devenir : les patientes avec les plus grosses lacunes avaient un moins bon développement moteur et du langage.</p> <p>Les auteurs concluent qu'il est possible de prédire une bonne fonction visuelle dans le syndrome d'Aicardi si la fovéa est préservée. D'autre part, la présence de lacunes chorio-rétiniennes de petite taille pourrait être un facteur pronostic favorable pour le développement psychomoteur.</p>
	16	<p>Il s'agit d'une enquête réalisée auprès des ophtalmologistes ayant suivi des enfants avec un syndrome d'Aicardi. Les incidences rapportées des lésions chez 18 patientes ; (1) des lacunes chorio-rétiniennes poinçonnées 100% (18/18) ; une microphthalmie unilatérale 33% (6/18) ; un colobome du nerf optique 17% (3/18), impliquant typiquement le nerf optique, la choroïde, et/ou la rétine mais presque jamais l'iris ; un nystagmus 6% (1/18), un décollement rétinien 6% (1/18). Les autres anomalies plus rares sont la dysplasie sévère d'un nerf optique, l'hypoplasie d'un nerf optique, et la persistance d'une vascularisation fœtale (précédemment appelée persistance du vitré primitif). Les anomalies oculaires étaient soit unilatérales, soit bilatérales et asymétriques.</p>
	46	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 4 patientes avec un syndrome d'Aicardi. La chorioretinopathie traduirait un défaut de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde sans atteinte significative de la rétine. D'autres signes oculaires tels que la microphthalmie, le colobome du nerf optique, la persistance d'une membrane pupillaire peuvent être associés au syndrome d'Aicardi.</p>
<b>Case reports</b>		
	47	<p>Il s'agit d'un cas particulier d'un enfant avec un syndrome d'Aicardi ayant présenté des malformations oculaires sévères, dont un kyste de la chambre antérieure d'un œil, secondairement opéré.</p>
	48	<p>Il s'agit d'un cas particulier d'un enfant avec un syndrome d'Aicardi ayant développé un rétinoblastome à l'âge de 16 ans. Le diagnostic ophtalmologique initial montrait des lacunes chorio-rétiniennes et des zones de décollement rétinien. La patiente a présenté des phénomènes d'irritation chronique et une mydriase du côté de l'œil gauche amblyope. Cet œil a été énucléé à l'âge et l'examen histopathologique a révélé un rétinoblastome</p>

		différencié.
	49	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant d'un an avec un syndrome d'Aicardi ayant présenté une aplasie du nerf optique droit avec un colobome irien bilatéral, jamais rapporté dans la littérature.
	50	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 8 mois avec un syndrome d'Aicardi associé à une hypoplasie du nerf optique, de multiples malformations congénitales rétiniennes de l'œil droit, dont des lacunes chorio-rétiniennes, des anomalies des vaisseaux rétiniens et des ectasies de la sclère postérieure.
	51	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant prématurée avec un syndrome d'Aicardi associé à une rétinopathie du prématuré. Les auteurs concluent que le syndrome d'Aicardi n'est pas un facteur aggravant ou protecteur de la rétinopathie du prématuré, qui s'est développée chez cette enfant en raison de la prématurité, du faible poids de naissance et de l'administration intensive d'oxygène en période néonatale.
	52	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 2 ans décédée d'une hydrocéphalie. L'autopsie a révélé des signes évocateurs d'un syndrome d'Aicardi, caractérisé par une agénésie du corps calleux, des microgyries, des papillomes bilatéraux des plexus choroïdes, une microphthalmie bilatérale, une hypoplasie des nerfs optiques, des colobomes bilatéraux des choroïdes juxtapapillaires et du disque optique, un décollement rétinien bilatéral. Une étude en microscopie électronique des lacunes chorio-rétiniennes a révélé l'existence de proliférations papillaires particulières au niveau de l'épithélium pigmentaire des 2 yeux.
	53	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 21 mois ayant présenté un syndrome d'Aicardi, et dont l'autopsie a révélé une polymicrogyrie et une agénésie du corps calleux. Les études histopathologiques des segments postérieurs de l'œil ont montré des zones où l'épithélium pigmentaire rétinien était atténué ou dépigmenté, et des colobomes bilatéraux.
	54	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 2 ans ayant un syndrome d'Aicardi et dont l'examen ophtalmologique a révélé la persistance d'un vitré primitif hyperplasique.
	55	Il s'agit d'un cas particulier d'une patiente de 30 ans ayant un syndrome d'Aicardi et dont l'examen ophtalmologique a révélé la persistance d'un vitré primitif hyperplasique.

## 2.6 Description neuropathologique

Case reports		
--------------	--	--

	30	Il s'agit d'un cas particulier de l'étude neuropathologique du cerveau d'une enfant de 5 ans ayant un syndrome d'Aicardi diagnostiquée à 2 mois. L'étude neuropathologique retrouve des hétérotopies corticales, une agénésie du corps calleux postérieure, une hypoplasie unilatérale d'un nerf optique, et une hypoplasie des hémisphères cérébelleux.
	31	Il s'agit de la description neuropathologique de 3 cas de polymicrogyrie non laminaire, une agénésie du corps calleux et des hétérotopies. Un des cas correspondait à un syndrome d'Aicardi. La dysplasie corticale était caractérisée par (1) une plaque corticale fine sans couche individualisable et une disposition radiaire et non horizontale des neurones ; (2) des microgyries avec une fusion des couches moléculaires ; (3) une persistance de cellules transitoires dans la couche moléculaire (Cajal-Retzius). Une étude en Golgi du cortex dans un cas a montré une orientation anormale de l'arbre dendritique dans les couches superficielles et le long de la couche moléculaire fusionnée. Les hétérotopies sont de deux types : des neurones épars dans la région sous corticale et dans la 1 <sup>ère</sup> couche, et nodulaire dans les régions paraventriculaires et les centres semi-ovales.
	32	Il s'agit d'un cas particulier de l'étude neuropathologique du cerveau d'une enfant de 4 ans ayant un syndrome d'Aicardi. L'étude neuropathologique a montré une agénésie du corps calleux et de la commissure antérieure, une orientation anormale des hippocampes, des hétérotopies périvericulaires et des polymicrogyries non laminaires des régions fronto-pariétales et des deux gyrus cingulaires. Des multiples kystes non communicants de la région supracolliculaire médiane, des kystes de plexus choroïdes ainsi qu'une hypoplasie du vermis inférieur ont été retrouvés. L'étude en Golgi du cortex polymicrogyrique retrouve une orientation anormale des neurones. L'étude en Golgi des hétérotopies révèle la présence de multiples types de neurones ressemblant à des neurones corticaux.

## 2.7 Description de la prise en charge anesthésique

Case reports		
	56	Il s'agit d'un cas particulier de la prise en charge pour une anesthésie générale d'une enfant ayant un syndrome d'Aicardi. Les auteurs ont utilisé des myorelaxants comme le vecuronium bromide, sans aucune complication. Ils proposent une surveillance prudente en peropératoire surtout en cas de chirurgie pouvant affecter la fonction



		ventilatoire.
	57	Il s'agit d'un cas particulier de la prise en charge pour une anesthésie générale d'une enfant ayant un syndrome d'Aicardi pour des soins dentaires. Les auteurs recommandent l'anesthésie générale pour les soins dentaires dans le syndrome d'Aicardi pour un meilleur confort de l'enfant et une meilleure gestion de la douleur.
	58	Il s'agit d'un cas particulier de deux anesthésies générales successives chez une enfant ayant un syndrome d'Aicardi pour la chirurgie d'une fente labiopalatine à 6 mois et 2 ans. L'anesthésie a été induite par une inhalation de NO, oxygène et sevoflurane. Après la mise en place d'une voie d'abord veineuse, le midazolam, le thiopental et le vecuronium ont été administrés et l'enfant a été intubée par la bouche. L'anesthésie a été maintenue par de l'isoflurane sans difficulté. Les auteurs concluent que l'anesthésie est un geste à risque pour les patientes Aicardi en raison du risque d'inhalation. Une gestion prudente est recommandée en prenant en compte le risque respiratoire et de crises épileptiques au réveil de l'anesthésie.

## 2.8 Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi

Certains auteurs suggèrent qu'il existerait un phénotype facial distinctif du syndrome d'Aicardi, caractérisé par un prémaxillaire proéminent, une pointe du nez retroussée et des malformations, et des tumeurs vasculaires. Cette description morphologique est discutée par d'autres qui retrouvent un visage normal à l'exception de la microphthalmie.

Thème	Principales sources	Commentaires
	4	Dans cette série de 40 patients, les auteurs ont examiné 40 filles avec un syndrome d'Aicardi, et ont retrouvé des traits morphologiques communs dans la moitié des cas : prémaxillaire proéminent, pointe du nez retroussée, racine du nez déprimée, et sourcils épars. Une microphthalmie apparente est retrouvée dans 25% des cas. Il existe également des lésions cutanées variées – naevi multiples, acrochordons, hémangiomes, naevus géant (1/40), dans 20% cas. Des anomalies des mains (camptodactylies, implantation proximale du pouce, et hypoplasie du 5 <sup>ème</sup> doigt) sont retrouvées dans 7.5% des cas.

## 2.9 Croissance, troubles osseux et orthopédiques

Les anomalies osseuses les plus fréquentes sont les anomalies des côtes et des vertèbres. Il s'agit de côtes manquantes ou mal orientées, uni ou bilatérales, et des scolioses présentes dans environ la moitié des cas. Ces anomalies nécessitent un suivi orthopédique et un traitement chirurgical en cas de déformations sévères ou de difficultés respiratoires. Les vertèbres anormales peuvent prendre l'aspect de vertèbres en papillon ou d'hémivertèbres qui potentiellement peuvent aggraver la statique rachidienne. Des cas de luxation de hanche ont été décrits.

La taille et le poids des filles Aicardi est dans la moyenne de la population générale, puis on observe une cassure de la taille vers l'âge de 7 ans puis du poids vers l'âge de 9 ans. Le ratio poids sur taille est dans la moyenne de la population générale.

Thème	Principales sources	Commentaires
	59	<p>Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 5 patientes avec un syndrome d'Aicardi suivies pour une scoliose dans un service d'orthopédie après 2001. L'âge moyen du diagnostic de scoliose est <math>3,9 \pm 4,2</math> ans (0,5 à 10,5 ans) avec un angle de Cobb moyen de <math>22,5 \pm 6,7^\circ</math> (10 à <math>27^\circ</math>). L'âge moyen à la 1<sup>e</sup> consultation en orthopédie est <math>5,8 \pm 5</math> ans (1,5 à 13 ans) avec une progression de l'angle de Cobb de <math>39,5 \pm 17,3^\circ</math> (15 à <math>57^\circ</math>). 1 patiente avait des malformations congénitales des vertèbres. 3 patientes ont été opérées, et 1 a eu des complications chirurgicales avec une perte des potentiels évoqués somesthésiques en peropératoire. 2 patientes n'ont pas été opérées avec une scoliose mesurée à <math>75,5^\circ</math> à la dernière visite. Le suivi postopératoire moyen était de <math>3 \pm 3,6</math> ans (0,6 à 7,2 ans) pour les patientes opérées (n=3) et le suivi pour l'ensemble des patientes <math>6,6 \pm 2,5</math> ans (2,6 à 8,6 ans).</p> <p>Cette étude souligne que la scoliose dans le syndrome d'Aicardi est une comorbidité majeure qui est souvent sous-diagnostiquée et souvent passée inaperçue face aux autres complications médicales associées au syndrome d'Aicardi. Un diagnostic précoce, un suivi et une prise en charge orthopédique précoce est recommandée.</p>

## 2.10 Tumeurs et syndrome d'Aicardi

L'incidence des tumeurs semble augmenter dans le syndrome d'Aicardi. Les tumeurs les plus souvent rapportées sont les papillomes des plexus choroïdes ; toutefois, des carcinomes embryonnaires, des polyposes intestinales, des hépatoblastomes, des lipomes et des angiosarcomes ont été décrits. Un cas de médulloblastome à grande cellules a été rapporté.

Thème	Principales sources	Commentaires
<b>Case reports</b>		
	<sup>60</sup>	Il s'agit d'une patiente présentant une <b>tumeur sacro-coccygienne maligne métastatique</b> qui a rechuté puis a été traitée avec 3 cycles de chimiothérapie à hautes doses, suivis d'une greffe de cellules souches autologue. La patiente a été en rémission clinique 3 mois après la fin de la chimiothérapie. Son état neurologique est resté stable pendant toute la durée du traitement, à l'exception d'une surdité toxique liée au traitement. C'est la <b>première description d'une chimiothérapie intensive</b> dans le syndrome d'Aicardi avec une bonne réponse et une bonne tolérance.
	<sup>61</sup>	Il s'agit d'une enfant de 5 ans avec un syndrome d'Aicardi, une microphthalmie et un kyste de l'œil droit dont la taille a augmenté progressivement. Devant l'augmentation de taille du kyste et la douleur, une énucléation avec résection du kyste a été réalisée, suivie d'une reconstruction. L'examen histopathologique a révélé un <b>adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire ciliaire</b> , une tumeur extrêmement rare.
	<sup>62</sup>	Il s'agit du premier cas clinique d'une <b>tumeur embryonnaire du sac vitellin</b> chez une enfant de 4 ans avec un syndrome d'Aicardi.
	<sup>63</sup>	Il s'agit d'une enfant de 8 ans porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé une hypertension intracrânienne révélatrice d'une tumeur de la fosse postérieure. La tumeur a été réséquée et le diagnostic histopathologique a conclu à un <b>médulloblastome à grandes cellules</b> . 8 mois plus tard, elle est décédée en raison d'une rechute locale malgré un traitement chimiothérapie et radiothérapie adapté. L'autopsie a révélé un médulloblastome à grandes cellules à la localisation primitive et une extension méningée de la tumeur, ainsi que des malformations corticales et sous-corticales multiples rapportées dans le syndrome d'Aicardi.
	<sup>64</sup>	Les <b>papillomes des plexus choroïdes</b> ont été rapportés dans le syndrome d'Aicardi. La prise en charge de ces tumeurs est controversée en raison de l'histoire naturelle du syndrome d'Aicardi et du polyhandicap parfois sévère associé. Il s'agit d'une enfant de porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé un papillome du plexus choroïde découvert à l'âge de 2 mois et dont la progression a été suivie pendant 7 ans.

Thème	Principales sources	Commentaires
		A l'âge de 2 mois, il s'agissait d'une masse intraventriculaire droite. Au cours des 7 ans de suivi, la tumeur a grossi sans aucune traduction clinique, ni dilatation ventriculaire, ni hydrocéphalie. La tumeur a été enlevée sans aucun changement sur le comportement ou sur le développement.
	<sup>65</sup>	Il s'agit d'une enfant avec un syndrome d'Aicardi qui a développé trois papillomes du plexus choroïde ayant conduit à une hydrocéphalie. Les imageries successives ont montré une augmentation rapide de la croissance tumorale. La résection des tumeurs a été réalisée sans complication avec une amélioration de l'épilepsie.
	<sup>66</sup>	Il s'agit de 2 enfants porteuses d'un syndrome d'Aicardi qui ont développé, pour l'une un papillome du plexus choroïde, et pour l'autre des kystes des plexus choroïdes. Les lésions des plexus choroïdes semblent particulièrement fréquentes dans le syndrome d'Aicardi.
	<sup>67</sup>	Il s'agit d'une enfant de 5 ans porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé un papillome du plexus choroïde et des polypes hyperplasiques gastriques multiples. La polypose gastrique est inhabituelle chez l'enfant et n'a jamais été rapportée jusqu'alors dans le syndrome d'Aicardi.
	<sup>68</sup>	Il s'agit d'une enfant porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé <b>des lipomes du scalp et un angiosarcome malin d'un membre</b> . L'hémangiome caverneux initialement bénin lors de la 1 <sup>ère</sup> biopsie à 5 mois est devenu à 11 mois. L'angiosarcome malin a causé de multiples métastases qui a conduit au décès de l'enfant.
	<sup>69</sup>	Il s'agit d'une enfant porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé de multiples tumeurs cérébrales. Au moment du début des spasmes infantiles, l'enfant présentait une asymétrie craniofaciale, une déformation d'une oreille, une scoliose et un retard du développement profond. L'IRM a révélé de multiples tumeurs du 3 <sup>ème</sup> ventricule et des ventricules latéraux qui se sont avérées être des <b>papillomes des plexus choroïdes</b> .
	<sup>70</sup>	Il s'agit d'une enfant porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé <b>un carcinome embryonnaire de la joue droite</b> à l'âge de 22 mois. Les examens biologiques ont montré une élévation de l'alpha-foetoprotéine sérique. La biopsie transorale a révélé un carcinome embryonnaire.
	<sup>71</sup>	Il s'agit d'une enfant porteuse d'un syndrome d'Aicardi qui a développé <b>un hépatoblastome</b> à l'âge de 2

Thème	Principales sources	Commentaires
		mois. L'autopsie a révélé un hépatoblastome et les autres lésions cérébrales du syndrome d'Aicardi – agénésie du corps calleux, arhinencéphalie, polymicrogyries extensives- et des anomalies des nerfs optiques. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'un facteur pathogénique pourrait conduire à une perturbation du développement à la 4 <sup>e</sup> ou 5 <sup>e</sup> semaine de la vie intra-utérine qui pourrait continuer jusqu'à 3 mois (période de la migration neuronale).

### 2.11 Prise en charge bucco-dentaire

En l'état actuel des connaissances, aucune étude ne porte précisément sur la prise en charge bucco-dentaire dans le syndrome d'Aicardi.

### 2.12 Essais thérapeutiques : aucune publication

En l'état actuel des connaissances, aucun essai thérapeutique n'a été publié ou n'est référencé dans les bases de données sur un traitement spécifique du syndrome d'Aicardi.

### 2.13 Puberté – Evolution à l'âge adulte : aucune publication

En l'état actuel des connaissances, aucune étude ne porte précisément sur l'évolution à l'âge adulte du syndrome d'Aicardi. Une étude rapporte des cas de puberté précoce ou de puberté retardée<sup>5</sup>.

### 2.14 Accompagnement psycho-socio-éducatif, qualité de vie : aucune publication

La prise en charge du syndrome d'Aicardi repose sur un traitement anti-épileptique, de la rééducation neuromotrice, et une prise en charge générale nutritionnelle et respiratoire adaptée au niveau de handicap.

La surveillance orthopédique est fondamentale ainsi que le traitement de la scoliose.

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

En cas d'infection, en particulier respiratoire, il est important de traiter vigoureusement par une antibiothérapie, car la pneumopathie infectieuse est une cause de mortalité importante dans le syndrome d'Aicardi.

## 2.15 Echelles : aucune échelle spécifique de la sévérité du syndrome d'Aicardi n'a été publiée

## 2.16 Survie et causes de décès

La survie des patientes Aicardi est très variable et semble dépendre de la sévérité de l'épilepsie. Dans une étude, Le taux de survie estimé est de 76% à 6 ans et 40% à 14 ans. Certains parents décrivent une dégradation avant l'âge de 6 ans, en lien avec les crises réfractaires au traitement. Dans une autre étude, l'âge moyen au décès était de 8,3 ans alors que l'âge médian était de 18,5 ans. La distribution des âges au décès s'étale de 1 et 23 ans<sup>5</sup>. Dans une 3<sup>e</sup> étude, le risque le plus important de décès est à 16 ans et la probabilité de survie à 27 ans est de 0.62 (95% CI, 0.47-0.77)<sup>10</sup>.

## 2.17 Description des garçons et des jumeaux

Case reports		
	<sup>72</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'un garçon de 3,5 ans Klinefelter (47 XXY) présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi mais avec une déficience intellectuelle légère et un contrôle satisfaisant des crises épileptiques.
	<sup>73</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'un garçon présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi, un retard du développement sévère, des hétérotopies nodulaires périventriculaires, et la persistance du canal artériel. Les auteurs discutent un diagnostic différentiel avec une encéphalopathie liée aux mutations dans le gène <i>FLNA</i> .
	<sup>74</sup> <sup>75</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'un garçon nouveau-né Klinefelter (47 XXY) présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi.
	<sup>76</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'un garçon Klinefelter (47 XXY) présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi.

	<sup>77</sup>	Il s'agit d'un cas particulier d'un garçon (46 XY) de 5 ans présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi.
	<sup>78</sup>	Il s'agit d'un cas particulier de jumelles monozygotes filles dont une présentant la triade classique du syndrome d'Aicardi, et l'autre est normale. Les deux filles ont un pattern similaire d'inactivation de l'X, non biaisé.
<b>Jumeaux</b>	<sup>79</sup>	Il s'agit de la première description de jumeaux dizygotes fille-garçon. La fille présente un syndrome d'Aicardi et le garçon est indemne.

## 2.18 Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées

Le syndrome d'Aicardi semble être une maladie dominante liée à l'X avec une létalité chez les garçons. Toutefois, aucun gène ou région candidate sur l'X n'a été identifié à ce jour.

Séries de patients		
	<sup>80</sup>	Dans cet article de revue, les auteurs font le point sur les différentes stratégies utilisées pour explorer les causes génétiques du syndrome d'Aicardi (gènes candidats, recherche de copy number variation, étude de l'inactivation de l'X, whole exome sequencing). L'utilisation de nouvelles technologies pour rechercher soit des mosaïcismes à faible taux, des réarrangements équilibrés ainsi que la recherche d'anomalies des régions régulatrices pourrait constituer de nouvelles perspectives pour identifier la cause du syndrome d'Aicardi.
	<sup>81</sup>	Les auteurs ont tenté de retrouver <b>des variants de novo dans TEAD1 et OCEL1</b> dans une cohorte plus grande de 38 patientes Aicardi. Aucun variant délétère dans aucun des deux gènes n'a été identifié, suggérant que les variants dans <i>TEAD1</i> et <i>OCEL1</i> sont, soit extrêmement rares, soit des découvertes fortuites.
	<sup>82</sup>	Les auteurs rapportent l'étude de l'exome par SHD chez 11 patientes avec un syndrome d'Aicardi. Ils ont focalisé leur analyse sur les variants présents sur le chromosome X, en particulier ceux à faible fréquence à la recherche d'une mutation somatique. Dans 2 cas, un exome en trio a été réalisé à la recherche <i>de novo</i> . <b>Aucun variant n'a été identifié.</b>

	83	Dans ce travail, les auteurs rapportent l'identification de <b>mutations de novo dominantes dans les gènes autosomiques <i>TEAD1</i> chez un patient</b> et <i>OCEL1</i> chez un autre (sur 10 explorés en SHD– 8 whole exome sequencing, 2 whole genome sequencing, et 9 séquençages du transcriptome. Des mutations dans ces mêmes gènes avaient été impliquées dans la dégénérescence chorio-rétinienne de Sveinsson. Ce travail a fait suspecter une implication de ces mutations dans le syndrome d'Aicardi.
	84	Les auteurs ont exploré la <b>méthylation différentielle de l'ADN</b> chez 7 patients Aicardi et leurs parents en utilisant une puce Illumina 450 K (méthylation array et PCR quantitative). Les résultats suggèrent des profils de méthylation distinctifs dans des réseaux du neurodéveloppement et de la neuroimmunologie.
	85	Les auteurs rapportent l'analyse génétique de 38 patientes avec un syndrome d'Aicardi, en ACPA de haute résolution à la recherche de copy number variants (CNVs). Ils ont retrouvé 110 CNVs, dont 97 connus probablement bénins; 8 autres CNVs ont déjà été rapportés chez des individus sains. 4 autres CNVs n'ont jamais été rapportés et étaient hérités d'un des parents non malades. Une patiente avait une délétion interstitielle du chromosome X mais aucun gène n'a été retrouvé dans cette région. L'analyse détaillée de cette région et les régions flanquantes n'a pas permis de trouver des CNVs ou mutations dans cette région chez d'autres patientes Aicardi. Les auteurs concluent que le syndrome d'Aicardi n'est pas lié à des CNVs détectables en ACPA de routine.
	86	Les auteurs ont étudié le profil d'inactivation de l'X chez 10 filles en utilisant la méthylation différentielle du gène codant le récepteur aux androgènes. Les résultats ont montré une inactivation de l'X au hasard.
	87	Les auteurs ont étudié les profils d'inactivation de l'X chez 7 autres patientes avec un syndrome d'Aicardi. 3/7 avaient un biais d'inactivation. 3/5 avec l'encéphalopathie la plus sévère et l'épilepsie la plus pharmacorésistante avec un biais d'inactivation ; en revanche les 2 moins sévères avaient une inactivation de l'X au hasard. L'étude de 8 sondes polymorphes sur la région Xp22 n'a pas permis d'identifier de délétion de la région chez 7 patientes.
	88	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 4 ans présentant un syndrome d'Aicardi et une translocation déséquilibrée (X;3) transmise par la mère, entraînant une monosomie Xp partielle et une trisomie 3p partielle. Cette enfant avait certains signes du syndrome d'Aicardi (lésions chorio-rétiniennes, retard du développement, crises épileptiques et microphthalmie) mais un corps calleux normal en imagerie, et l'absence de lacune chorio-rétinienne.



	16	Dans cette série de 18 patientes, les études cytogénétiques retrouvent une translocation déséquilibrée 46,X,der(X)t(X;3)(p22.3;p23)mat chez une enfant qui ne présentait pas tous les critères (corps calleux normal). Les études familiales montrent un sex ratio garçon/fille non atteint de 1:1,7 et un taux d'avortement spontané de 14%.
	89	Il s'agit d'un cas particulier d'une enfant de 4 ans présentant un syndrome d'Aicardi et une translocation équilibrée (46,X,t(X;3)(p22;q12)). Les auteurs font l'hypothèse que le tableau clinique correspondrait à une pathologie du point de cassure sur le chromosome X.

## 2.19 Diagnostics différentiels

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

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

Agénésie du corps calleux avec kystes : classification		
	90	Ce travail a consisté en l'analyse et la classification des aspects radiologiques de 25 cas d'agénésie du corps calleux avec un kyste interhémisphérique de manière à faire le point sur la malformation et les anomalies associées. Les scanners (6 patients) et les IRM (19 patients) ont été revus et classés en fonction des aspects morphologiques des lésions. Deux grands groupes de malformations ont été identifiés avec des sous-types.

		<p><u>Les kystes de type 1</u> semblent être des extensions ou une diverticulisation du 3<sup>e</sup> ventricule ou des ventricules latéraux.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les kystes de type 1a sont associés à une hydrocéphalie non communicante mais aucune malformation cérébrale.</li> <li>• Les kystes de type 1b sont associés à une hydrocéphalie secondaire avec des malformations diencéphaliques empêchant la circulation du liquide céphalo-rachidien dans l'aqueduc de Sylvius.</li> <li>• Les kystes de type 1c sont associés à une microcéphalie et des malformations cérébrales étendues.</li> </ul> <p><u>Les kystes de type 2</u> sont indépendants et ne communiquent pas avec le système ventriculaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les kystes de type 2a (kystes multilobulés) ne sont associés à aucune malformation cérébrale, à l'exception de l'agénésie du corps calleux.</li> <li>• Les kystes de type 2b sont associés à des défauts de la faux du cerveau, des hétérotopies sous-épendymaires, des polymicrogyries, et sont présents dans la majorité des cas de syndrome d'Aicardi.</li> <li>• Les kystes de type 2c sont associés à des hétérotopies sous-corticales.</li> <li>• Les kystes de type 2d sont principalement des kystes arachnoïdiens interhémisphériques.</li> </ul>
<b>Aicardi syndrome versus Infection congénitale</b>		
	91	<p>Les lésions ophtalmologiques des infections congénitales, toxoplasmose et fœtopathies à CMV peuvent constituer des diagnostics différentiels du syndrome d'Aicardi.</p> <p>La toxoplasmose oculaire comporte classiquement des lésions actives en <b>foyer de rétino-choroïdite toxoplasmique aiguë</b>, à bords flous, <b>jaunâtres</b>, accompagnées souvent d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. La découverte de foyers anciens cicatrisés à distance facilite le diagnostic. Quand le foyer se situe à côté de la papille, on est en face d'une <b>chorio-rétinite juxta-papillaire de Jensen</b> responsable d'une baisse de vision par déficit fasciculaire (lésion des fibres nerveuses qui vont vers le nerf optique). L'angiographie fluorescéinique montre une lésion hypofluorescente aux temps précoces puis il y a une coloration du foyer par les bords et les temps tardifs correspondant à une diffusion globale du colorant. D'autres signes sont associés, comme une papillite, un décollement séreux rétinien,</p>

		<p>des néovaisseaux pré-rétiniens ou sous-rétiniens. L'évolution se fera en quelques semaines vers un foyer pigmenté typique. <b>Le foyer cicatriciel</b> est souvent découvert par hasard et permet de caractériser l'affection. Une cicatrice maculaire va laisser un œil quasiment aveugle alors qu'une cicatrice périphérique loin du centre de la vision passera inaperçue pour le patient. Une complication est décrite pour ces foyers pigmentés, l'apparition d'une <b>membrane épirétinienne</b> qui va s'étendre sur le pôle postérieur et plisser de plus en plus la rétine. <b>Le diagnostic repose sur des sérologies toxoplasmoses dans le sang et dans l'humeur aqueuse prélevée par ponction de la chambre antérieure.</b> La mise en évidence d'une synthèse locale d'anticorps <b>IgG</b> dans l'humeur aqueuse est le témoin d'une toxoplasmose oculaire. Il est possible de faire une recherche d'<b>ADN</b> toxoplasmique dans l'humeur aqueuse mais un examen négatif ne permet pas d'exclure une toxoplasmose oculaire. <b>L'association sérologie sur l'humeur aqueuse et recherche d'ADN toxoplasmique améliore le diagnostic de toxoplasmose oculaire.</b></p> <p><b>Dans les atteintes ophtalmologiques de la fœtopathie à CMV,</b> la chorioretinite est la plus fréquente des atteintes avec des zones d'atrophie chorio-rétinienne, des atteintes de l'épithélium pigmentaire et des cicatrices pigmentées sur le pourtour de la lésion. D'autres atteintes visuelles peuvent être observées comme l'atrophie papillaire, la rétinite pigmentaire, le strabisme, l'atrophie du nerf optique, l'anophtalmie, la cataracte ou le nystagmus. <b>L'isolement du virus dans les urines, la salive, le sang et le liquide céphalorachidien (Culture et PCR) ou l'identification d'IgM anti-CMV avant 21 jours après la naissance permettent de porter le diagnostic.</b></p> <p>Les lésions de la rubéole congénitale peuvent également faire discuter un diagnostic différentiel ; elles comportent des cataractes (78%) le plus souvent nucléaires (56%), des microphthalmies (40,62%) une microcornée (43,75%), une rétinopathie (37,5%).</p>
<b>Anomalies ophtalmologiques dans les ACC</b>		
	<sup>92</sup>	<p>Cette étude a eu pour but d'analyser les anomalies ophtalmologiques associées à une agénésie du corps calleux sur une période de 10 ans, indépendante du syndrome d'Aicardi</p> <p>19 enfants avec une agénésie du corps calleux ont été identifiés, parmi eux 13 ont été réévalués sur le plan ophtalmologique. Tous avaient une agénésie partielle du corps calleux. L'acuité visuelle était meilleure que 20/60 chez 5 enfants (38%), entre 20/60 et 20/200 chez 3 enfants (23%), et inférieure à 20/200 chez 5 enfants (38%). Des anomalies de la réfraction étaient présentes dans 8 cas (62%), un strabisme chez 6</p>

		<p>(46%), un nystagmus chez 2 (15%), une hypoplasie du disque optique chez 3 (23%), et une microphthalmie chez 1 enfant (8%).</p> <p>Cette étude suggère que des anomalies ophtalmologiques peuvent être retrouvées dans les agénésies du corps calleux non syndromiques. Une faible acuité visuelle, des troubles de la réfraction et un strabisme sont les plus fréquents et doivent être repérés pour être pris en charge. Le retard du développement (62%) et l'épilepsie (46%) sont les anomalies neurologiques fréquemment associées.</p>
	93 94	<p><b>Le syndrome « Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation (MCLMR) »</b> est un trouble de transmission autosomique dominante d'expressivité variable, caractérisé par des troubles rétiniens proches du syndrome d'Aicardi.</p> <p>Il est caractérisé par une microcéphalie modérée à sévère souvent associée à une déficience intellectuelle, une chorio-rétinopathie et un lymphœdème. Ce syndrome peut être sporadique ou hérité. La majorité des patients avec un syndrome MCLMR ont une mutation dans le gène <i>KIF11</i>.</p> <p>Toutefois, les anomalies chorio-rétiniennes du MCLMR sont principalement périphériques avec un nerf optique normal alors que dans le syndrome d'Aicardi, les lacunes chorio-rétiniennes sont principalement centrales avec une altération du nerf optique. La microcéphalie est plus sévère dans le MCLMR que dans le syndrome d'Aicardi. A l'inverse, les troubles de la migration neuronale sont plus fréquents dans le syndrome d'Aicardi et sont quasiment absents dans le MCLMR.</p>
	95	<p>Le syndrome oculo-cérébro-cutané (OCCS) est caractérisé par des kystes orbitaires, une anophtalmie ou une microphthalmie, des défauts cutanés focaux, des malformations cérébrales dont des polymicrogyries, des hétérotopies nodulaires périventriculaires, une ventriculomégalie, et une agénésie du corps calleux, qui prédomine chez les garçons. Cette maladie est caractérisée par une malformation du tronc cérébral pathognomonique comportant une dysplasie du tectum, une absence du vermis cérébelleux, des hémisphères cérébelleux de petite taille et un excès de liquide de la fosse postérieure.</p>
	96	<p><b>Deux syndromes liés à l'X :</b> Microphthalmia with linear skin defects (MLS) et le syndrome de Goltz sont des diagnostics différentiels du syndrome d'Aicardi. Le principal signe distinctif de ces syndromes est la présence d'anomalies dermatologiques.</p>
	97	<p>Le syndrome de Goltz (focal dermal hypoplasia) est une maladie dominante liée à l'X, caractérisé par des anomalies congénitales multiples chez la fille avec une létalité chez les garçons. Il est caractérisé par des lésions d'hypoplasie et d'aplasie cutanée suivant les lignes de Blaschko et souvent des herniations de tissu</p>

		<p>graisseux sous-cutané, des lésions pigmentaires. Les lésions extracutanées touchent la face (asymétrie faciale, fente labiale et palatine, dysmorphie faciale avec un menton pointu, des narines encochées), les os (avec des malformations des membres, dont des oligo- ou des syndactylies).</p> <p>Les anomalies ophtalmologiques peuvent comporter une anophtalmie, une microophtalmie, des colobomes iriens ou chorio-réiniens, ou des anomalies des canaux lacrymaux. D'autres anomalies sont des malformations dentaires, des troubles de la paroi abdominale, une hernie diaphragmatique, des anomalies rénales. Le développement psychomoteur est le plus souvent normal, mais quelques cas de retard du développement ont été rapportés.</p>
	<p><sup>98</sup> <sup>99</sup></p>	<p>Le syndrome « microphthalmia with linear skin defects » (MLS) est caractérisé par une microophtalmie uni- ou bilatérale et/ou une anophtalmie, des anomalies cutanées linéaires, touchant particulièrement le visage et le cou qui sont présentes dès la naissance et qui s'estompent avec l'âge laissant des cicatrices minimales résiduelles. Les autres signes peuvent comporter des anomalies oculaires variables (anomalies cornéennes, des kystes orbitaires, une cataracte), des anomalies du système nerveux central (des malformations cérébrales, un retard du développement, des crises épileptiques), des troubles cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, des défauts du septum interventriculaire ou inter-auriculaire, des troubles du rythme cardiaque), une petite taille, une hernie diaphragmatique, une dystrophie des ongles, une surdité, des malformations génito-urinaires.</p> <p>Le diagnostic clinique repose sur la présence de 2 critères majeurs (microophtalmie et/ou anophtalmie et des défauts cutanés linéaires) et est confirmé par l'identification de mutations dans les 3 gènes principaux <i>COX7B</i>, <i>HCCS</i>, ou <i>NDUFB11</i>, bien que certains cas de patients avec un syndrome MLS n'aient pas de mutation dans ces gènes.</p>
	<sup>100</sup>	<p>Les auteurs rapportent la mise en évidence d'une délétion terminale 1p36 en CGHarray chez une patiente adressée pour l'exploration d'un syndrome d'Aicardi. La réévaluation de la patiente n'a pas retrouvé la dysmorphie particulière de la monosomie 1p36. En revanche, ils ont trouvé des éléments communs entre la monosomie 1p36 et le syndrome d'Aicardi comme les spasmes infantiles, les dysgénésies du corps calleux, les anomalies ophtalmologiques et les malformations du squelette. Les auteurs concluent que la monosomie 1p36 peut être un diagnostic différentiel du syndrome d'Aicardi.</p>

## **Annexe 1. Liste des participants**

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteur**

- Pr Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, Paris

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

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

### **Groupe de lecture**

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

### **Membres ou consultants spécialistes hors sites**

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

### **Déclarations d'intérêt**

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

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

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

- **DéfiScience, Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement**  
Animateur Pr Vincent des Portes  
Centres labellisés sur le site de la filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr>
- **SensGene, Filière de santé des maladies rares sensorielles**  
Animateur : Pr Hélène Dollfus  
Centres labellisés sur le site de la filière SensGene <https://www.sensgene.com>
- **AnDDI-Rare, Filière de santé des anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle**  
Animateur de la filière : Pr Laurence Olivier-Faivre  
Centres labellisés sur le site de la filière AnDDi-Rares <http://anddi-rares.org>

### Promoteur du PNDS :

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

Médecin coordonnateur : Pr Nadia Bahi Buisson, Neuropédiatre  
AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades - 149 rue de Sèvres, 75015 Paris  
Tél : 01 42 19 26 61  
Site : <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/defisciences-rett/>

#### Centres de référence des déficiences intellectuelles de causes rares

DéfiScience, Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

#### Centre de référence coordonnateur des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Médecin coordonnateur : Pr Delphine Héron, Génétique Clinique  
AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13  
Tél : 01 42 16 13 87  
Contact : [anne.faudet@psl.aphp.fr](mailto:anne.faudet@psl.aphp.fr)

#### CHRU Brest

Dr Sylviane PEUDENIER  
Service de pédiatrie  
2 Avenue Foch, 29200 Brest  
Tél : 33 (0)2 98 22 33 89  
Courriel : [consultation.pediatrie@chu-brest.fr](mailto:consultation.pediatrie@chu-brest.fr)

#### CHU Dijon, Hôpital d'enfants

Pr Christel THAUVIN  
Centre de Génétique -10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny BP 77908 - 21079 DIJON Cedex  
Tél : 33 (0)3 80 29 53 13  
Courriel : [christel.thauvin@chu-dijon.fr](mailto:christel.thauvin@chu-dijon.fr)

#### CHU de Lyon HCL GH Est- Femme Mère Enfant

Pr Vincent DESPORTES  
Service de neuropédiatrie (5ème étage)  
59 Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex  
Tél : 33 (0)4 27 85 53 80  
Courriel : [vincent.desportes@chu-lyon.fr](mailto:vincent.desportes@chu-lyon.fr)

#### CHU de Marseille Hôpital de la Timone enfants

Pr Mathieu MILH  
Service de neurologie pédiatrique  
265 Rue Saint-Pierre 13005 MARSEILLE  
Tél : 33(0)4 91 38 55 80  
Courriel : [mathieu.milh@ap-hm.fr](mailto:mathieu.milh@ap-hm.fr)

**APHP Paris - Hôpital Necker - Enfants Malades**

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

**APHP Paris - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau**

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

**CHU de Rennes, Hôpital Sud, Rennes**

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

**APHP Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades**

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

**APHP Paris - Hôpital Hôpital Robert Debré**

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

**CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre**

Dr Salima EL CHEHADEH  
Service de génétique médicale  
1 Avenue Molière - 67200 STRASBOURG  
Courriel : salima.elchegahdeh@chru-strasbourg.fr

**Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie Ophtara**

SensGene, Filière de santé des maladies rares sensorielles

**Centre de référence coordonateur des maladies rares en ophtalmologie Ophtara**

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

**APHP Paris - Hôpital Européen George Pompidou**

Dr Christophe Orssaud  
20 rue Leblanc  
75015 Paris  
Tél.: 01 56 09 34 98

**APHP Paris - Hôpital de La Pitié Salpêtrière**

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

**APHP Paris - Hôpital Cochin**

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



## **Centres de référence des anomalies du développement et les syndromes malformatifs**

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

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

Médecin coordonnateur : Pr Laurence Olivier-Faivre

CHU Dijon, Hôpital d'enfants - Centre de génétique

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

Tél : 33 (0)3 80 29 53 13

Contact : anddi-rares@chu-dijon.fr - Courriel : laurence.faivre@chu-dijon.fr

#### **Région Ile de France**

##### **CHU Robert DEBRE**

Pr VERLOES

Département de Génétique

37 bd SERURIER, 75019 PARIS

Tel 01 40 03 53 42

CRMR constitutif : APHP Necker, Poissy, APHP P.

Salpêtrière, APHP K. Bicêtre

#### **Inter région Nord-Ouest**

##### **CHU Lille - Hôpital J de Flandre**

Pr MANOUVRIER

Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France

Tel 03 20 44 49 11

CRMR constitutif : CHU Amiens, Caen, Rouen

#### **Région Est**

##### **CHU Dijon**

Pr OLIVIER-FAIVRE

Centre de Génétique

Hôpital d'enfants -10 Boulevard Mal de Lattre de

Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX

Tel 03 80 29 53 13

CRMR constitutif : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

#### **Région Sud-Ouest-Occitanie-Réunion**

##### **CHU de Bordeaux**

Pr LACOMBE

Service de Génétique Médicale,

Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-

Léon, 33076 BORDEAUX Cedex

Tel 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

CRMR constitutif : CHU Montpellier, La Réunion

#### **Région Ouest**

##### **CHU de RENNES - Hôpital Sud -16**

Pr ODENT

boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes

Cedex 2 - Tel 02 99 26 67 44

CRMR constitutif : CHU Nantes, Tours, Angers

#### **Région Sud-Est**

##### **CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est**

Pr EDERY

Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) - 59

boulevard Pinel – 69 677 BRON

Tel 04 27 85 55 73

CRMR constitutif : CHU Grenoble, Clermont-Ferrand, Marseille

### **Consultants spécialistes hors site**

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

### **Association nationale de patients**

**Association syndrome Aicardi** Présidente Émilie Duarte Nogueira

40 E chemin du Presbytère – 59630 Looberghe

06 99 25 82 66 Mail : associationsyndromeaicardi@hotmail.com

Source Internet : <http://syndrome-aicardi.fr>

### **Informations complémentaires**

**ORPHANET**

<http://www.orpha.net>

**Alliance Maladies Rares**

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

**Maladies Rares Info service**

<http://www.maladiesraresinfo.org>

## Références bibliographiques

### Critères du diagnostic du syndrome d'Aicardi et questions nosologiques

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

### Description neurologique du syndrome d'Aicardi

8. Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatric neurology* 2017;68:44-48.e42.
9. Lund C, Bjornvold M, Tuft M, Kostov H, Rosby O, Selmer KK. Aicardi syndrome: an epidemiologic and clinical study in Norway. *Pediatric neurology* 2015;52:182-186.e183.
10. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *Journal of child neurology* 2008;23:531-535.
11. Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: presentation at onset in Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2006;37:154-158.
12. Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: follow-up investigation of Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2007;38:188-192.
5. Glasmacher MA, Sutton VR, Hopkins B, et al. Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children. *Journal of child neurology* 2007;22:176-184.
13. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatric neurology* 2002;27:343-346.
14. Menezes AV, MacGregor DL, Buncic JR. Aicardi syndrome: natural history and possible predictors of severity. *Pediatric neurology* 1994;11:313-318.
15. Yamagata T, Momoi M, Miyamoto S, Kobayashi S, Kamoshita S. Multi-institutional survey of the Aicardi syndrome in Japan. *Brain & development* 1990;12:760-765.
16. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics* 1989;32:461-467.

17. Grosso S, Lasorella G, Russo A, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P. Aicardi syndrome with favorable outcome: case report and review. *Brain & development* 2007;29:443-446.
18. Prats Vinas JM, Martinez Gonzalez MJ, Garcia Ribes A, Martinez Gonzalez S, Martinez Fernandez R. Callosal agenesis, chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy? *Developmental medicine and child neurology* 2005;47:419-420; discussion 364.
19. Chau V, Karvelas G, Jacob P, Carmant L. Early treatment of Aicardi syndrome with vigabatrin can improve outcome. *Neurology* 2004;63:1756-1757.
20. Matlary A, Prescott T, Tvedt B, et al. Aicardi syndrome in a girl with mild developmental delay, absence of epilepsy and normal EEG. *Clinical dysmorphology* 2004;13:257-260.
21. Yacoub M, Missaoui N, Tabarli B, et al. [Aicardi syndrome with favorable outcome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2003;10:530-532.
22. Abe K, Mitsudome A, Ogata H, Ohfu M, Takakusaki M. [A case of Aicardi syndrome with moderate psychomotor retardation]. *No to hattatsu = Brain and development* 1990;22:376-380.

### **Aspects neuroradiologiques du syndrome d'Aicardi**

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

### **Description neuropathologique**

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

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

33. Kasasbeh AS, Gurnett CA, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Aicardi syndrome: a case series and review of literature. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2014;30:497-503.
34. Podkorytova I, Gupta A, Wyllie E, et al. Aicardi syndrome: epilepsy surgery as a palliative treatment option for selected patients and pathological findings. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2016;18:431-439.
35. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy & behavior : E&B* 2018;86:131-137.
36. Ohtsuka Y, Oka E, Terasaki T, Ohtahara S. Aicardi syndrome: a longitudinal clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1993;34:627-634.
37. Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. [Electroclinical characteristics of seizures in the Aicardi syndrome]. *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique* 1986;16:341-353.
38. Jovic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 2008;50:790-792.
39. Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2011;13:326-330.
40. Grosso S, Farnetani MA, Bernardoni E, Morgese G, Balestri P. Intractable reflex audiogenic seizures in Aicardi syndrome. *Brain & development* 2007;29:243-246.
41. Ozek E, Ozek MM, Caliskan M, Sav A, Apak S, Erzen C. Multiple pineal cysts associated with an ependymal cyst presenting with infantile spasm. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 1995;11:246-249.

## Description des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome d'Aicardi

42. Shirley K, O'Keefe M, McKee S, McLoone E. A clinical study of Aicardi syndrome in Northern Ireland: the spectrum of ophthalmic findings. *Eye (London, England)* 2016;30:1011-1016.
43. Fruhman G, Eble TN, Gambhir N, Sutton VR, Van den Veyver IB, Lewis RA. Ophthalmologic findings in Aicardi syndrome. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2012;16:238-241.
44. Martel JN, Rutar T, Lujan BJ, de Alba Campomanes A. Chorioretinal architecture in Aicardi syndrome: an optical coherence tomography and fluorescein angiography study. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2011;15:308-310.
45. Menezes AV, Lewis TL, Buncic JR. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. *The British journal of ophthalmology* 1996;80:805-811.
16. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics* 1989;32:461-467.
46. Hoyt CS, Billson F, Ouvrier R, Wise G. Ocular features of Aicardi's syndrome. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1978;96:291-295.

47. Chappaz A, Barthelmes D, Buser L, Funk J, Gerth-Kahlert C. Iris cyst in a child with Aicardi syndrome: a novel association. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2016;20:451-452.
48. Akinfenwa PY, Chevez-Barrios P, Harper CA, Gombos DS. Late Presentation of Retinoblastoma in a Teen with Aicardi Syndrome. *Ocular oncology and pathology* 2016;2:181-184.
49. Aziz HA, Sisk RA, Berrocal AM, Murray TG. Optic nerve aplasia in Aicardi syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 2010;47 Online:e1-4.
50. Carney SH, Brodsky MC, Good WV, Glasier CM, Greibel ML, Cunniff C. Aicardi syndrome: more than meets the eye. *Survey of ophthalmology* 1993;37:419-424.
51. Leng T, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in an infant with Aicardi's syndrome. *Eye (London, England)* 2011;25:257-258.
52. Font RL, Marines HM, Cartwright J, Jr., Bauserman SC. Aicardi syndrome. A clinicopathologic case report including electron microscopic observations. *Ophthalmology* 1991;98:1727-1731.
53. McMahan RG, Bell RA, Moore GR, Ludwin SK. Aicardi's syndrome. A clinicopathologic study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1984;102:250-253.
54. Beby F, Zech C, Touraine R, et al. [Persistent hyperplastic primary vitreous syndrome in a girl with Aicardi syndrome]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2000;23:703-707.
55. Laghmani M, Boutimzine N, Chakir N, Daoudi R, Mohcine Z. [Persistent hyperplastic primary vitreous and Aicardi syndrome]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2004;27:501-505.

### **Description de la prise en charge anesthésique**

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

### **Aspects morphologiques et dermatologiques du syndrome d'Aicardi**

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

### **Croissance, troubles osseux et orthopédiques**

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

## Tumeurs et syndrome d'Aicardi

60. Wharton JD, Johnson S, Connelly JA, et al. High-dose Chemotherapy is Efficacious and Well Tolerated in a Toddler With Aicardi Syndrome and Malignant Sacrococcygeal Teratoma. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2018;40:e467-e469.
61. Lira J, Berry DE, Weller CL, Proia AD, Leyngold IM. Adenocarcinoma of Pigmented Ciliary Epithelium in a Child With Aicardi Syndrome and Congenital Microphthalmia With Cyst. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2018;34:e56-e59.
62. Burch-Smith R, Ordonez NG, Ginsberg LE, Ater JL, El Nagggar AK. Oral extragonadal yolk sac tumor in a patient with Aicardi syndrome: putative origin and differential diagnosis. *Human pathology* 2012;43:939-942.
63. Palmer L, Nordborg C, Steneryd K, Aman P, Kyllerman M. Large-cell medulloblastoma in Aicardi syndrome. Case report and literature review. *Neuropediatrics* 2004;35:307-311.
64. Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2007;22:484-487.
65. Taggard DA, Menezes AH. Three choroid plexus papillomas in a patient with Aicardi syndrome. A case report. *Pediatric neurosurgery* 2000;33:219-223.
66. Uchiyama CM, Carey CM, Cherny WB, et al. Choroid plexus papilloma and cysts in the Aicardi syndrome: case reports. *Pediatric neurosurgery* 1997;27:100-104.
67. Trifiletti RR, Incorpora G, Polizzi A, Cocuzza MD, Bolan EA, Parano E. Aicardi syndrome with multiple tumors: a case report with literature review. *Brain & development* 1995;17:283-285.
68. Tsao CY, Sommer A, Hamoudi AB. Aicardi syndrome, metastatic angiosarcoma of the leg, and scalp lipoma. *American journal of medical genetics* 1993;45:594-596.
69. Hamano K, Matsubara T, Shibata S, et al. Aicardi syndrome accompanied by auditory disturbance and multiple brain tumors. *Brain & development* 1991;13:438-441.
70. Tagawa T, Mimaki T, Ono J, Tanaka J, Imai K, Yabuuchi H. Aicardi syndrome associated with an embryonal carcinoma. *Pediatric neurology* 1989;5:45-47.
71. Tanaka T, Takakura H, Takashima S, Kodama T, Hasegawa H. A rare case of Aicardi syndrome with severe brain malformation and hepatoblastoma. *Brain & development* 1985;7:507-512.

## Survie et causes de décès

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

## Description des garçons et des jumeaux

72. Shetty J, Fraser J, Goudie D, Kirkpatrick M. Aicardi syndrome in a 47 XXY male - a variable developmental phenotype? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2014;18:529-531.
73. Anderson S, Menten B, Kogelenberg M, et al. Aicardi syndrome in a male patient. *Neuropediatrics* 2009;40:39-42.
74. Chen TH, Chao MC, Lin LC, et al. Aicardi syndrome in a 47, XXY male neonate with lissencephaly and holoprosencephaly. *Journal of the neurological sciences* 2009;278:138-140.

75. Chen TH. Increasing recognition of cases with male Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2010;25:129.
76. Zubairi MS, Carter RF, Ronen GM. A male phenotype with Aicardi syndrome. *Journal of child neurology* 2009;24:204-207.
77. Chappelow AV, Reid J, Parikh S, Traboulsi EI. Aicardi syndrome in a genotypic male. *Ophthalmic genetics* 2008;29:181-183.
78. Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *Journal of medical genetics* 1997;34:688-691.
79. Constad WH, Wagner RS, Caputo AR. Aicardi syndrome in one dizygotic twin. *Pediatrics* 1985;76:450-453.

### **Connaissance du diagnostic génétique – investigations recommandées**

80. Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2018.
81. Wong BK, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver IB. Independent variant analysis of TEAD1 and OCEL1 in 38 Aicardi syndrome patients. *Molecular genetics & genomic medicine* 2017;5:117-121.
82. Lund C, Striano P, Sorte HS, et al. Exome Sequencing Fails to Identify the Genetic Cause of Aicardi Syndrome. *Molecular syndromology* 2016;7:234-238.
83. Schrauwen I, Szelinger S, Siniard AL, et al. A De Novo Mutation in TEAD1 Causes Non-X-Linked Aicardi Syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:3896-3904.
84. Piras IS, Mills G, Llaci L, et al. Exploring genome-wide DNA methylation patterns in Aicardi syndrome. *Epigenomics* 2017;9:1373-1386.
85. Wang X, Sutton VR, Eble TN, et al. A genome-wide screen for copy number alterations in Aicardi syndrome. *American journal of medical genetics Part A* 2009;149a:2113-2121.
86. Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. *Human genetics* 1997;100:459-464.
87. Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, Emanuel BS, Puck JM. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *The Journal of pediatrics* 1990;116:911-917.
88. Donnerfeld AE, Graham JM, Jr., Packer RJ, Aquino R, Berg SZ, Emanuel BS. Microphthalmia and chorioretinal lesions in a girl with an Xp22.2-pter deletion and partial 3p trisomy: clinical observations relevant to Aicardi syndrome gene localization. *American journal of medical genetics* 1990;37:182-186.
89. Ropers HH, Zuffardi O, Bianchi E, Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Human genetics* 1982;61:364-368.

### **Diagnostics différentiels**

90. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 2001;56:220-227.
91. Willis J, Rosman NP. The Aicardi syndrome versus congenital infection: diagnostic considerations. *The Journal of pediatrics* 1980;96:235-239.

92. Goyal R, Watts P, Hourihan M. Ocular findings in pediatric patients with partial agenesis of corpus callosum. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 2010;47:236-241.
93. Schlogel MJ, Mendola A, Fastre E, et al. No evidence of locus heterogeneity in familial microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2015;10:52.
94. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *American journal of human genetics* 2012;90:356-362.
95. Moog U, Jones MC, Bird LM, Dobyns WB. Oculocerebrocutaneous syndrome: the brain malformation defines a core phenotype. *Journal of medical genetics* 2005;42:913-921.
96. Van den Veyver IB. Microphthalmia with linear skin defects (MLS), Aicardi, and Goltz syndromes: are they related X-linked dominant male-lethal disorders? *Cytogenetic and genome research* 2002;99:289-296.
97. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nature genetics* 2007;39:833-835.
98. van Rahden VA, Fernandez-Vizarra E, Alawi M, et al. Mutations in NDUFB11, encoding a complex I component of the mitochondrial respiratory chain, cause microphthalmia with linear skin defects syndrome. *American journal of human genetics* 2015;96:640-650.
99. Morleo M, Franco B. Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993.
100. Bursztein AC, Bronner M, Peudener S, Gregoire MJ, Jonveaux P, Nemos C. Molecular characterization of a monosomy 1p36 presenting as an Aicardi syndrome phenocopy. *American journal of medical genetics Part A* 2009;149a:2493-2500.