

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

MICROCEPHALIES PRIMITIVES ASPM, WDR62 et CDK5RAP2

Synthèse à destination du médecin traitant

Centres de référence Anomalies du développement et
syndromes malformatifs

Filière AnDDI-Rares

Coordonnateur : Dr Sandrine PASSEMARD – CHU Robert Debré

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
1 Caractéristiques de la maladie	3
2 Diagnostic	3
3 Prise en charge	4
4 Conseil génétique	4
5 Rôles du médecin généraliste	4
6 Informations utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1 Caractéristiques de la maladie

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

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

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

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

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

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

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

2 Diagnostic

Les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 sont des affections autosomiques récessives liées à des variations bi-alléliques (homozygotes ou hétérozygotes composites) pathogènes ponctuelles (changement d'une ou de

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

3 Prise en charge

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

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

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

4 Conseil génétique

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

5 Rôles du médecin généraliste

- Dépister le diagnostic en mesurant le périmètre crânien régulièrement et en réalisant la courbe du PC dans le carnet de santé de chaque enfant
- Orienter l'enfant vers un service de génétique clinique et de neurologie pédiatrique pour confirmer le diagnostic.
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités des microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2* selon les recommandations du PNDS.

- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes : développement psychomoteur, épilepsie, audition, vision, croissance, état nutritionnel
- Assurer le suivi habituellement recommandé chez tous les patients (enfants ou adultes) : croissance staturo-pondérale, vérification et mise à jour des vaccinations, dépistages systématiques, prise en charge des maladies infectieuses.
- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique et dans leurs démarches administratives.

6 Informations utiles

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