

Microcéphalie et retard psychomoteur chez un nourrisson

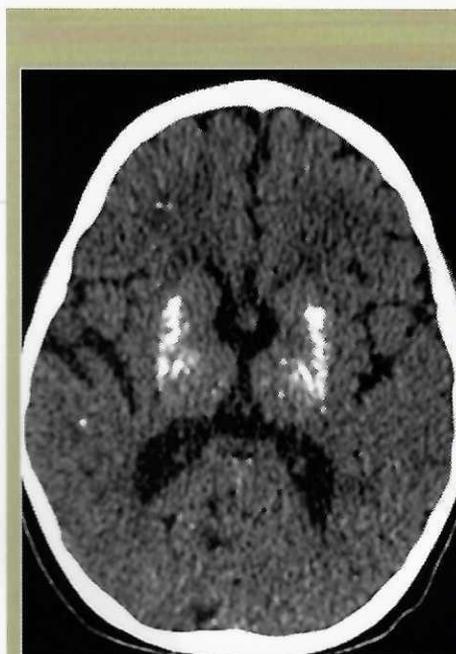
Microcephaly and psychomotor delay in an infant

D. Chabaliier-Robiquet*

Des parents viennent consulter au service de neurologie pédiatrique pour leur fille âgée de 6 mois qui souffre d'un retard psychomoteur avec microcéphalie (–4 DS).

Observation

Il s'agit du premier enfant d'un couple apparenté au second degré. Le suivi de grossesse montre un retard de croissance intra-utérin majeur avec des biométries inférieures au troisième percentile. Il n'y a pas de notion d'infection materno-fœtale. Les sérologies effectuées après la grossesse retrouvent une toxoplasmose négative, une rubéole positive et un cytomégalovirus (CMV) positif. Le seul antécédent familial notable est l'existence d'un cousin germain atteint d'un retard psychomoteur avec microcéphalie et calcifications intracérébrales. L'enfant naît à 36 semaines d'aménorrhée (SA) avec un poids et une taille au dixième percentile et un périmètre crânien au trentième percentile. À 6 mois, on retrouve une hypotonie axiale et périphérique importante, une absence de contact visuel et de suivi oculaire, une absence de tenue de tête et de tenue assise, une microcéphalie acquise (–4 DS), des réflexes ostéotendineux présents et symétriques. Le scanner cérébral retrouve des calcifications des noyaux gris centraux (figure 1). L'IRM cérébrale montre des anomalies diffuses du signal de la substance blanche (figure 2) et une importante atrophie des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral. Le bilan biologique est normal en dehors d'un interféron α élevé dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR). Le fond d'œil est normal. La recherche de CMV urinaire et sanguine est négative. Devant ce tableau clinique, l'absence d'argument en faveur d'une infection materno-fœtale et le caractère familial de cette pathologie (cousin germain ayant un tableau clinique identique), une recherche génétique de syndrome d'Aicardi-Goutières est entreprise. On retrouve



◀ Figure 1. Scanner cérébral: coupe axiale montrant des calcifications des noyaux gris centraux.



◀ Figure 2. IRM cérébrale (coupe axiale, séquence FLAIR) montrant des hypersignaux de la substance blanche.

*Service de neurologie pédiatrique, hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

une mutation homozygote dans le gène *RNASEH2A* (l'un des gènes impliqués dans le syndrome d'Aicardi-Goutières). À 3 ans et demi, cette enfant a un retard psychomoteur majeur avec une hypotonie axiale, une quadriplégie spastique et une absence totale de contact et de suivi oculaire. Elle ne tient pas assise et s'exprime seulement par quelques vocalises.

Discussion

Il faut savoir évoquer un syndrome d'Aicardi-Goutières devant un tableau clinique évocateur de séquelles d'une infection materno-fœtale, mais avec des recherches virales et bactériologiques négatives. Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une maladie génétique, le plus souvent autosomique récessive. À ce jour, il existe 7 gènes identifiés comme responsables du syndrome d'Aicardi-Goutières : *TREX1*, *RNASE2B*, *RNASE2C*, *RNASE2A*, *SAMHD1*, *ADAR1* et *IFIH1*. Ces gènes codent tous pour des enzymes impliquées dans la dégradation des intermédiaires de la réplication de l'ADN, tels que les simples brins d'ADN ou les "primers" ARN. La mutation de l'un de ces gènes entraîne donc l'accumulation intracellulaire d'intermédiaires de la réplication. Ceux-ci entrent dans l'endosome et activent le *toll-like receptor* qui déclenche une cascade métabolique entraînant l'augmentation de l'expression du gène de l'interféron α . Il en résulte une augmentation de l'interféron α produit par les astrocytes dans le LCR. L'interféron α altère les oligodendrocytes – donc de la myéline – et des microvaisseaux cérébraux. Une dysmyélinisation et des calcifications apparaissent alors.

Le syndrome d'Aicardi-Goutières a été initialement décrit comme une encéphalopathie précoce sévère, caractérisée par des calcifications des noyaux gris centraux, des anomalies de la substance blanche, une hyper-lymphocytose chronique et une élévation de l'interféron α dans le LCR. Depuis, le spectre clinique du syndrome d'Aicardi-Goutières s'est considérablement élargi. Ont été décrits des formes anténatales de type pseudo-TORCH (TORCH, pour infection materno-fœtale par toxoplasmose, oreillons, rubéole, CMV ou herpès), mais sans atteinte auditive ou rétinienne et, d'autre part, des patients ayant des manifestations dysimmunitaires (1, 2) soit précoces (hépatiques ou cutanées), soit secondaires, cutanées ou articulaires, de type lupique, avec une expression neurologique moins sévère (diplégie spastique, dystonie modérée).

Les signes cliniques, biologiques et radiologiques retrouvés dans le phénotype classique sont les suivants.

- Une encéphalopathie précoce comprenant retard psychomoteur, syndrome pyramidal, marqué notamment par une grande spasticité, syndrome extrapyramidal et microcéphalie acquise. De nombreux patients décèdent avant l'âge de 10 ans. Chez les enfants ayant une mutation *TREX1*, *RNASE2C* ou *RNASE2A*, la mortalité est de 34 % avant l'âge de 10 ans contre seulement 8 % chez les patients ayant une mutation *RNASE2B* (3). Ce sont le plus souvent les conséquences de l'encéphalopathie sévère

(pneumopathie d'inhalation, infection urinaire, état de mal) qui aboutissent au décès.

- Une atteinte systémique apparaissant au cours des premiers mois de vie, avec un enfant irritable, ayant des problèmes d'alimentation et de sommeil, des accès de fièvre inexpliqués mais un bilan infectieux toujours négatif et, enfin, des atteintes cutanées des pieds, des mains et des oreilles à type d'engelures traduisant une micro-angiopathie souvent déclenchée par le froid.
- Une élévation de l'interféron α supérieure à 2 UI/ml dans le LCR et une lymphocytose supérieure à 5 cellules/mm³ (4), en dehors de toute infection virale. L'interféron α dans le sang est généralement normal ou très légèrement augmenté. La protéinorachie est normale. L'élévation de l'interféron α dans le LCR est inconstante et disparaît généralement après les premières années de vie (3).
- Une élévation des transaminases et une thrombopénie modérée, toutes deux transitoires et résultant d'un phénomène dysimmunitaire.
- Des calcifications visibles sur le scanner cérébral, dans les noyaux gris centraux, parfois périventriculaires ou dans la fosse postérieure.
- Des hypersignaux de la substance blanche cérébrale sur l'IRM (en séquences T2 et FLAIR) [3].
- Une atrophie cérébrale qui apparaît au cours de l'évolution de la maladie.
- L'absence d'infection materno-fœtale ou postnatale de type TORCH.

C'est l'association de plusieurs de ces critères qui permet d'évoquer un syndrome d'Aicardi-Goutières, qui sera confirmé par l'identification de mutations dans l'un des 7 gènes connus.

Conclusion

Le diagnostic du syndrome d'Aicardi-Goutières repose sur des critères cliniques, biologiques et génétiques. Il faut y penser devant un enfant présentant un retard psychomoteur associé à une atteinte systémique (hématologique, cutanée, système nerveux central) sans germes retrouvés. La microcéphalie, les calcifications intracérébrales et l'élévation de l'interféron α dans le sang et le LCR orienteront vers le diagnostic. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al. Mutations in the gene encoding the 3'-prime-5'-prime DNA exonuclease *TREX1* are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007;39(9):1065-7.
2. Ravenscroft JC, Suri M, Rice GI et al. Autosomal dominant inheritance of a heterozygous mutation in *SAMHD1* causing familial chilblain lupus. *Am J Med Genet A* 2011;155A(1):235-37.
3. Crow YJ, Livingston JH. Aicardi-Goutières syndrome: an importante Mendelian mimic of congenital infection. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(6):410-6.
4. Lebon P, Meritet JF, Krivine A et al. Interferon and Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(Suppl. A):47-53.