

Le syndrome d'Aicardi-Goutières

Auteur : Docteur Françoise Goutières¹

Date de création : avril 1999

Editeur scientifique : Professeur Gérard Ponsot

¹anciennement en activité à l'Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome Aicardi-Goutières est une encéphalopathie familiale à transmission autosomale récessive associant des calcifications des noyaux gris centraux, une atteinte de la myéline et une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien (LCR). Ces encéphalopathies se présentent cliniquement comme une foetopathie virale et le diagnostic n'est encore souvent porté que lorsqu'un second cas apparaît dans la famille. Il s'agit d'une maladie très rare dont seulement une dizaine de cas sont rapportés chaque année en France. Le syndrome survient généralement avant l'âge de 3 à 7 mois chez la plupart des patients avec des vomissements, des difficultés d'alimentation, une irritabilité, des secousses oculaires et un manque d'acquisitions psychomotrices. Les signes évoluent vers une microcéphalie et un syndrome d'hypertonie. L'évolution se fait vers l'installation d'un état grabataire, végétatif et le taux de mortalité est de 30% entre un et dix sept ans. Les symptômes peuvent être de gravité variable dans une même famille. Une particularité de ce syndrome est la présence constante d'interféron (IFN)-alpha dans le LCR et souvent dans le sérum, en faisant le marqueur biologique de la maladie. Cette sécrétion d'IFN aurait un rôle important dans la pathogénie des lésions cérébrales. En effet, le rôle délétère de l'IFN-alpha sécrété dans le système nerveux a été démontré à l'aide de modèles de souris transgéniques exprimant l'IFN d'une manière prolongée par les astrocytes, et développant une maladie neuro-dégénérative dont l'histologie rappelle les lésions vasculaires cérébrales et les calcifications des noyaux gris centraux de AGS. Sur le plan génétique, la maladie est hétérogène sur le plan génétique et un locus a été identifié en 3p21 chez 40% des patients.

Mots-clés

Calcifications des noyaux gris - Leucodystrophie - Encéphalopathie familiale précoce - Interféron-alpha - TORCH

Nom de la maladie et ses synonymes

- Syndrome d'Aicardi-Goutières,
- Leucodystrophie familiale avec calcifications des noyaux gris et lymphocytose chronique du LCR

Critères diagnostiques / définition

Le syndrome d'Aicardi-Goutières a été rapporté en 1984 (1). Il concernait 8 enfants affectés par une encéphalopathie familiale et progressive à début très précoce et présentant des calcifications des noyaux gris, des anomalies de la substance blanche ainsi qu'une lymphocytose

chronique du liquide céphalo-rachidien, suggérant une infection virale mais avec des réactions virologiques négatives pour l'herpès, la maladie des inclusions cytomégaliqes et la rubéole ainsi que pour la toxoplasmose. Depuis cette publication initiale, plusieurs autres cas ont été rapportés, confirmant la symptomatologie et le caractère familial du syndrome (2). Le syndrome d'Aicardi-Goutières est un syndrome génétique d'hérédité récessive autosomique très probable compte tenu du nombre de familles connues avec deux ou trois enfants des deux sexes affectés dans la même fratrie et du taux élevé de consanguinité dans les familles ; cependant, jusqu'à présent, aucune anomalie génétique n'a été trouvée.

Les principales caractéristiques du syndrome sont : 1) une lymphocytose chronique du LCR, 2) des calcifications des noyaux gris centraux, 3) la présence d'un taux élevé d'interféron alpha dans le LCR.

Commentaires sur le diagnostic différentiel

Il faut discuter les foetopathies d'origine infectieuse virale ou parasitaire (rubéole, toxoplasmose ou maladie des inclusions cytomégaliqes) qui peuvent donner un aspect comparable sur le scanner et une lymphocytose dans le LCR mais pour lesquelles les réactions sérologiques sont positives. Il n'y a pas non plus dans le syndrome d'Aicardi-Goutières d'atteinte oculaire comme cela peut se voir dans ces foetopathies.

Incidence

L'incidence n'est pas connue ; il s'agit d'une maladie très rare dont seulement une trentaine d'observations ont été rapportées dans le monde.

Description clinique

La grossesse, l'accouchement, le poids et le périmètre crânien à la naissance sont normaux mais une microcéphalie se développe rapidement après la naissance. La maladie débute avant 6 mois dans les trois quarts des cas et très souvent dans le premier mois ; certains enfants sont symptomatiques dès la naissance. Les premiers symptômes sont des difficultés d'alimentation, une excitabilité anormale, des trémulations, des secousses oculaires et parfois des accès de fièvre modérée (38° - 38°5) inexpliquée. Dans environ un tiers des cas, le début se fait après 6 mois par une régression des acquisitions psychomotrices. A l'examen, les malades présentent une spasticité, des mouvements dystoniques, peu ou pas de contact oculaire et une microcéphalie acquise. Environ la moitié ont des convulsions. Des

anomalies extra-neurologiques sont occasionnellement observées : les plus significatives sont des lésions distales des orteils et des doigts, ressemblant à des engelures et suggérant une vasculopathie. Le pronostic est sévère : la plupart des malades sont grabataires et sans possibilité de communication ; quelques patients ont un handicap moteur et mental moins profond avec préservation d'un certain degré de contact relationnel.

Méthodes de diagnostic biologique

La lymphocytose

La lymphocytose est présente chez tous les patients. Dans l'expérience des auteurs, elle varie au premier contrôle de 260 éléments/mm³ à 3 jours de vie, à 6/mm³ à 19 mois. Tous les malades avaient 8 éléments ou plus dans les 12 premiers mois de vie et la plupart entre 10 et 50.

Les calcifications des noyaux gris

Les calcifications des noyaux gris (localisées aux putamen, thalamus, pallidum et occasionnellement noyaux caudés et dentelés) varient d'intensité d'un malade à l'autre, même dans une même famille. Elles peuvent s'étendre aux régions sous-corticales et périventriculaires. Elles s'associent sur le scanner à des hypodensités de la substance blanche, le plus souvent limitées autour des cornes ventriculaires, mais parfois étendues à toute la substance blanche, donnant un aspect de leucodystrophie diffuse avec un hypersignal en T2 en RMN. Dans tous les cas, le scanner et la RMN montrent des signes d'atrophie cérébrale sévère et évolutive avec dilatation des ventricules et des espaces péri-cérébraux qui augmente aux examens successifs.

Un taux élevé d'interféron alpha dans le LCR

Un taux élevé d'interféron alpha dans le LCR est un marqueur du syndrome. Dans l'expérience des auteurs, il a été trouvé chez 14 sur 15 des malades testés. Le taux diminue avec l'âge ; il est plus élevé dans le LCR que dans le sérum suggérant une synthèse locale dans le LCR. Des inclusions tubuloréticulaires liées à la présence d'interféron alpha ont été observées dans la peau, le muscle et les lymphocytes. La signification de la présence d'interféron alpha demeure pour l'instant inexpliquée. Aucune infection virale n'a été détectée chez aucun malade.

Mode de prise en charge incluant les traitements

Le mode de prise en charge concerne l'amélioration du confort des enfants avec une

aide pour l'alimentation qui est souvent difficile, soit par sonde de gavage soit par gastrostomie. La kinésithérapie est indiquée pour éviter ou limiter les rétractations musculaires liées à la spasticité. Un traitement anti-comitial peut être justifié si les malades ont des crises épileptiques.

Questions non résolues et commentaires

La spécificité des traits clinico-radiologiques du syndrome se discute. Deux autres syndromes associant les mêmes anomalies radiologiques (calcifications, atrophie cérébrale et leucodystrophie) avec une encéphalopathie familiale à début précoce sont connues : le syndrome décrit par Reardon *et al* (3) et «l'encéphalite des Indiens Cree» au Québec (4). Une relation entre les trois syndromes est possible.

Références

- 1- Aicardi J, Goutieres F : A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 1984, **15** : 49-54.
- 2- Goutieres F, Aicardi J, Barth PG, Lebon P : Aicardi-Goutières syndrome : an update and results of interferon-alpha studies. *Ann Neurol* 1998, **44** (6) : 900-7.
- 3- Reardon W, Hockey A, Silberstein P, Kendall B, Farag T, Swash M, Stevenson R, Baraister M : Autosomal recessive congenital intrauterine infection-like syndrome of microcephaly, intracranial calcification and CNS disease. *Am J Med Genet* 1994, **52** : 58-65.
- 4- Black DN, Watters GV, Andermann E, Dumont C, Kabay Me, Kaplan P, *et al* : Encephalitis among Cree children in Northern Quebec. *Ann Neurol* 1988, **24** : 483-9.