



ANNEE 1992

THESE N° *A26/1*

**LA  
LISSENCEPHALIE**



**THESE**  
POUR LE  
**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1992*

par

**Thierry JOFFRE**

né le 18 mai 1963 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

- |   |               |
|---|---------------|
| Monsieur le Professeur BOUQUIER .....           | PRESIDENT     |
| Monsieur le Professeur BOULESTEIX .....         | JUGE          |
| Monsieur le Professeur DUMAS .....              | JUGE          |
| Monsieur le Professeur De LUMLEY WOODYEAR ..... | JUGE          |
| Monsieur le Docteur LEHMAN .....                | MEMBRE INVITE |

THESE MED LIMOGES 1992

126



Ex 2

Sib. 2:

100708

# LA LISSENCEPHALIE

## THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1992*

par

**Thierry JOFFRE**

né le 18 mai 1963 à Limoges (Haute-Vienne)

### EXAMINATEURS de la THESE

---

Monsieur le Professeur BOUQUIER .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BOULESTEIX .....	JUGE
Monsieur le Professeur DUMAS .....	JUGE
Monsieur le Professeur De LUMLEY WOODYEAR .....	JUGE
Monsieur le Docteur LEHMAN .....	MEMBRE INVITE

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S

DOYEN DE LA FACULTE

: Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESSEURS

: Monsieur le Professeur PIVA

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie

CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie - Embryologie - Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MEUNIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie - Gastrologie - Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie

SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Béatrice, ma femme,  
A mes deux enfants, Marie et Romain,  
avec tout mon amour.

A ma mère et à mon père,  
Qu'ils trouvent dans ce travail  
la récompense de leur dévouement  
de tous les jours.

A ma famille,

A mes amis,

A notre Président de thèse,

Monsieur le professeur BOUQUIER,  
Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de service de Pédiatrie,

Nous avons été très sensibles à l'honneur que  
vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury,

qu'il nous soit permis de rendre hommage :  
à la qualité de votre enseignement et à votre pédagogie.  
et de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur BOULESTEIX,  
Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de service

Vous avez accepté avec gentillesse de siéger à ce jury.

Tout au long de nos études, nous avons pu apprécier la rigueur et la richesse de votre enseignement.

Monsieur le Professeur DE LUMLEY,  
Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,

Vous avez accepté avec gentillesse de siéger à ce jury.

Dans le service, nous avons pu apprécier votre dévouement.

Monsieur le Professeur DUMAS,  
Professeur des Universités de Neurologie,  
Médecin des hôpitaux,  
Chef de service

Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité de participer à ce jury. Soyez en très sincèrement remercié.

. A Monsieur le Docteur LEHMAN,

Que votre carrière soit pour nous un exemple.

**Remerciements**

A Pierre-Jean.

Pour son aide précieuse.

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I : RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

I Formation du tube neural

II Transformation du tube neural

1. dans sa partie craniale
2. dans sa partie caudale

III Les modifications de la paroi

CHAPITRE II : DEFINITION

CHAPITRE III : HISTORIQUE

CHAPITRE IV : CAS CLINIQUE

I. Sébastien

II David

CHAPITRE V : LA LISSENCEPHALIE TYPE I

I Histologie, morphologie cérébrale

II Le syndrome de MILLER DIEKER (MSD)

1. généralités
  
2. clinique
  - a). anomalies fréquentes
  - b). anomalies occasionnelles
  - c). critère minimum au diagnostic du MSD
  - d). tableau récapitulatif

III. Le syndrome de NORMAN ROBERTS

1. généralités
2. description

IV. La Lissencéphalie isolée

1. généralités
  
2. clinique
  - a) anomalies fréquentes
  - b) anomalies occasionnelles
  
3. diagnostic différentiel

V Lissencéphalie et Arthrogryposis

VI Diagnostic positif

1. généralités
2. rôle de l'E.E.G.
  - a) généralités
  - b) description
  - c) interprétation
3. rôle du Scanner
4. autres examens

VII Diagnostic différentiel

VIII Diagnostic étiologique

1. le Miller Dieker
2. le Syndrome de Norman Roberts
3. Lissencéphalie isolée
4. conclusion

CHAPITRE VI : LA LISSENCEPHALIE TYPE II

I. Description anatomique et pathologique

II. Signes cliniques

III. Examens complémentaires

1. Echographie transfontanelle.

2. Le scanner

IV. Diagnostic différentiel

V. Etiologie

VI. Evolution

VII. Traitement

CHAPITRE VII : LA LISSENCEPHALIE TYPE III

I. Historique

II. Histologie et anatomie pathologique

III. Clinique

IV. Diagnostic différentiel et critère - diagnostic

V. Signes radiologiques et échographiques

VI. Etiologie

CHAPITRE VIII :. DISCUSSION DES CAS CLINIQUES

I. Sébastien

II. David

III. Conclusion

CHAPITRE IX : CONCLUSION

- I N T R O D U C T I O N -

Le développement prénatal est une période particulièrement dangereuse : la mortalité y est de vingt pour cent, et la morbidité résultant d'atteintes anténatales afflige plus de cinq pour cent des êtres humains qui survivent aux dangers de la vie embryonnaire et foetale.

Le système nerveux paie de loin le plus lourd tribut à cette pathologie du développement puisqu'il en est la victime dans une moitié des cas environ. La prévention et le traitement des anomalies constitutionnelles du développement du système nerveux constituent donc des tâches urgentes et prioritaires pour la neurobiologie du développement ainsi que pour la neurologie pédiatrique, la néonatalogie et la gynécologie moderne.

La connaissance des troubles du système nerveux a longtemps fait figure de parent pauvre en comparaison avec les autres domaines de la recherche biomédicale : les malformations étaient considérées, jusqu'il y a peu, comme des caprices de la nature aussi mystérieux qu'inévitables dans la plupart des cas.

Les recherches sur les malformations du système nerveux humain ont été à l'origine de questions neurobiologiques fondamentales qui ont suscité des expérimentations animales, seules capables de les résoudre.

Inversement ce sont les progrès de la neurobiologie du développement, tout particulièrement l'application des connaissances nouvelles concernant la migration neuronale, qui ont révolutionné notre compréhension des malformations humaines (43).

- R A P P E L   E M B R Y O L O G I Q U E -

## I. FORMATION DU TUBE NEURAL

L'ensemble du système nerveux (moëlle, encéphale et nerfs périphériques) dérive de l'ectoblaste.

L'ébauche primitive (neuroblaste), qui donne naissance au système nerveux, apparaît très tôt, aux alentours du dix-septième jour (74). Elle se développe au dépend de l'ectoblaste, situé dans la région dorso-médiane de l'embryon, en avant du noeud de Hensen et au dessus du chordomésoblaste. Ce dernier, mis en place lors de la gastrulation, induit la formation du tissu neuroblastique à partir de l'ectoblaste sus-jacent (cf figure 01).

La neurulation est la transformation de l'ectoblaste sus-chordal en un tube neural, flanqué de deux formations longitudinales : les crêtes neurales.

La formation du tube neural comporte trois stades successifs :

- la plaque neurale (dix-septième jour),
- la gouttière neurale,
- le tube neural.

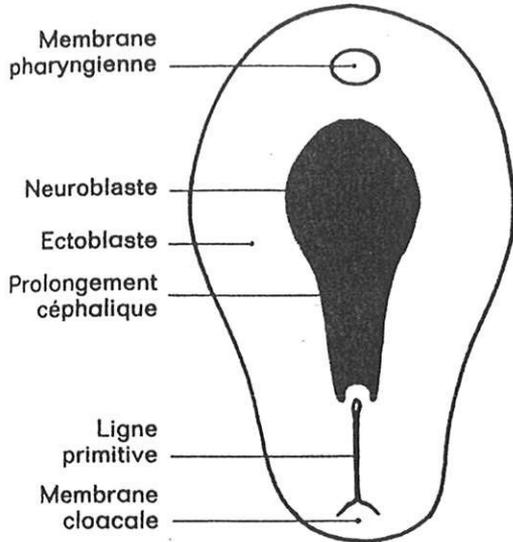
Ce dernier résulte de la soudure des bords de la gouttière.

La fermeture de la gouttière neurale commence le vingt et unième jour par la partie moyenne de l'embryon et progresse ensuite de part et d'autre vers les extrémités (figure N° 2 et N° 3).

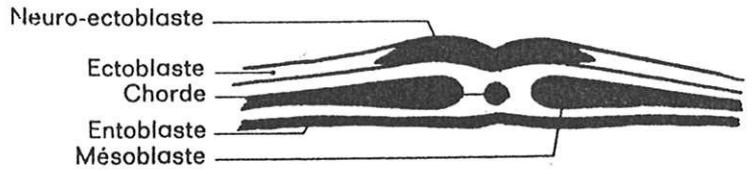
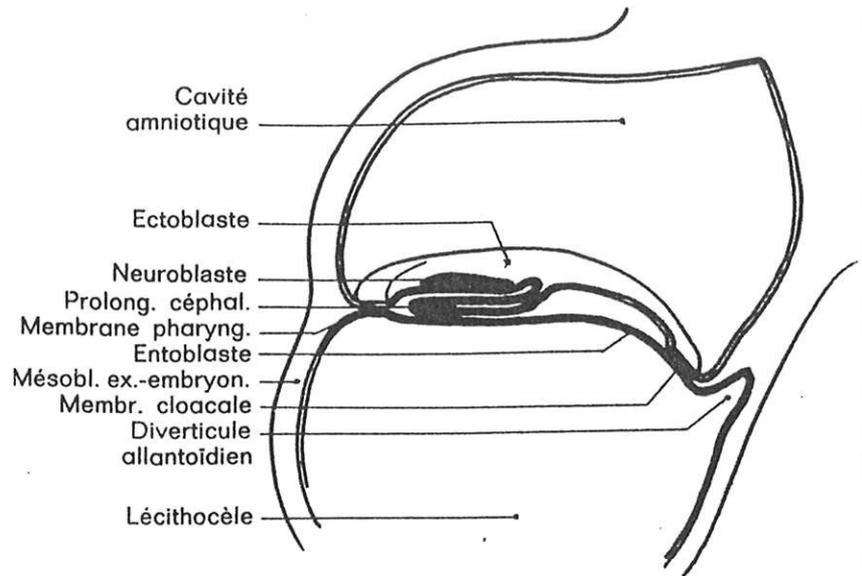
La fermeture du neuropore antérieur se réalise le vingt-cinquième et vingt-sixième jour ; celle du neuropore postérieur se fait le vingt-huitième jour.

FIGURE N° 01

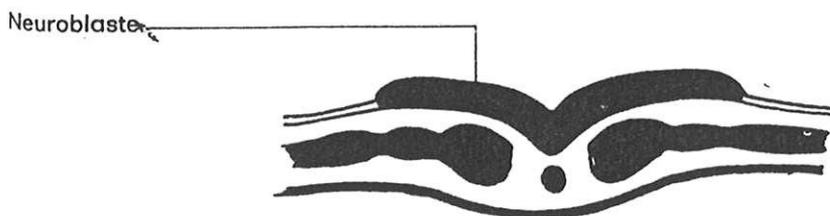
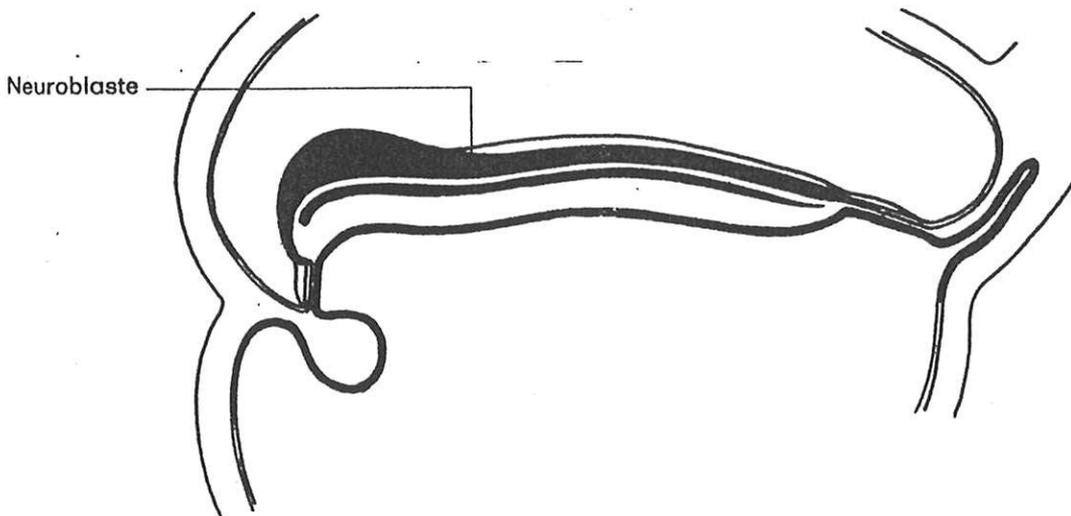
ORIGINE DU SYSTÈME NERVEUX



— Face dorsale du disque embryonnaire humain aux environs du 17<sup>e</sup> jour. La gastrulation s'effectue.

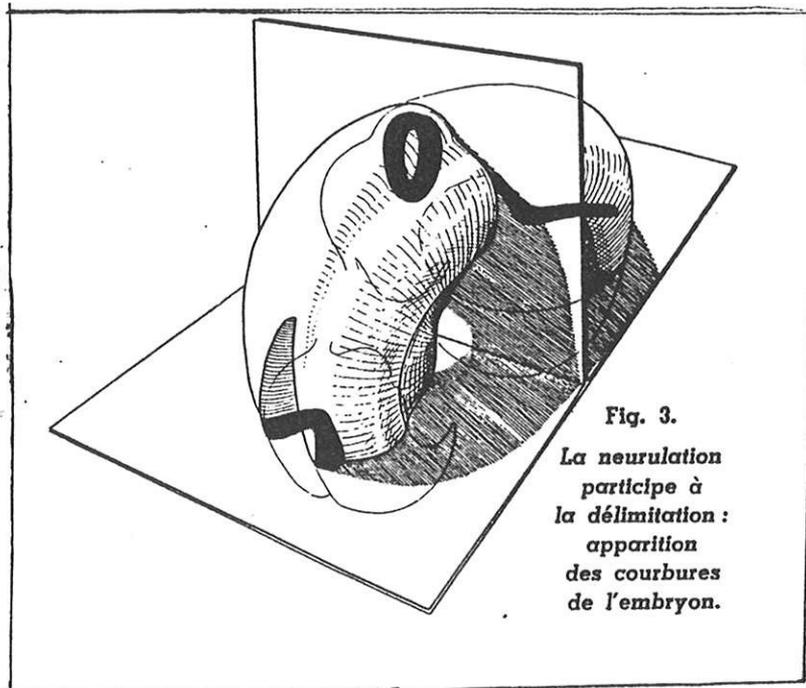
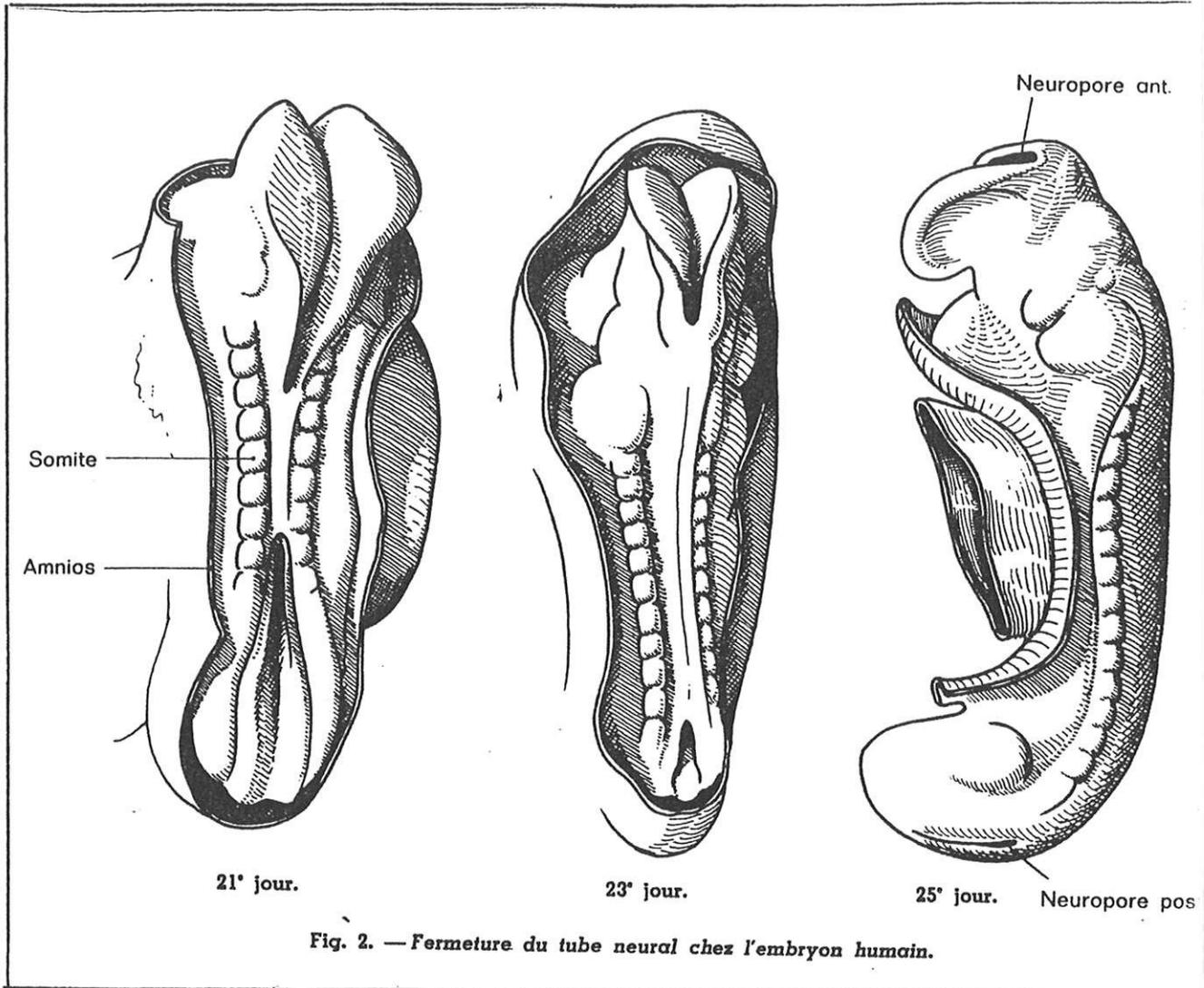


— Coupes sagittale en haut, et transversale en bas, d'un embryon au même stade.



Coupes sagittale et transversale d'un embryon humain de 19 jours environ. La gastrulation est terminée. Le neuroblaste est en place.

FIGURE N° 2



Les crêtes neurales vont se former à partir des zones de jonction des bords de la gouttière neurale et de l'épiblaste. On constate le début de fragmentation des crêtes neurales en amas ganglionnaires au niveau des métamères.

L'extrémité craniale du tube neural (futur cerveau) va se développer plus rapidement que l'extrémité caudale (future moëlle épinière). L'extrémité céphalique va basculer sur la face ventrale au cours de la délimitation.

Dès lors, le système nerveux central apparaît sous la forme d'un tube dont la partie céphalique est plus volumineuse que la partie caudale et dont la paroi est constituée d'un épithélium pseudo stratifié : le neuroépithélium (60).

Dès la quatrième semaine, avant même que les neuropores se referment, les dérivés du neuroectoblaste vont subir des modifications.

## II. TRANSFORMATION DU TUBE NEURAL

### 1. dans sa partie craniale

Le tube neural va se développer considérablement sous la forme de plusieurs dilatations ou vésicules.

A la quatrième semaine, on distingue :

- le proencéphale,
  - le mésencéphale,
  - le rhombencéphale.
- En même temps, apparaissent deux plicatures à concavité ventrale :
- la flexion mésencéphalique entre mésencéphale et rhombencéphale,
  - la flexion cervicale entre le rhombencéphale et la partie caudale du tube neural (figure N° 4).

A la cinquième semaine, on distingue cinq vésicules :

- le proencéphale qui se dédouble en :
  - \* télencéphale
  - \* diencéphale (qui donne très rapidement une expansion de chaque côté : la vésicule optique)
- le mésencéphale persiste
- le rhombencéphale se divise :
  - \* en métencéphale
  - \* en myélencéphale (en continuité avec le reste du tube neural).

Les deux premières plicatures s'accroissent et une troisième apparaît : la flexion pontique, à concavité dorsale, située entre le métencéphale et le myélocéphale. Ce stade est éphémère.

Très rapidement, le télencéphale se dédouble en deux vésicules qui se développent de chaque côté du diencéphale avec lequel elles communiquent par deux orifices : les trous de Monroe.

A la fin de la sixième semaine, l'ébauche du cerveau est constituée d'un ensemble de cavités ( les futures cavités ventriculaires), bordées par une paroi mince dérivée du neuroépithélium initial du tube neural.

On distingue à ce stade :

- les ventricules latéraux (au niveau du télencéphale)
- le troisième ventricule (au niveau du diencéphale)
- l'aqueduc de Sylvius (canal étroit au niveau du mésencéphale)
- le quatrième ventricule (au niveau du métencéphale et myélocéphale).

Du deuxième au quatrième mois, les modifications concernent essentiellement :

- les vésicules télencéphaliques qui s'accroissent en haut et en arrière et vont recouvrir progressivement de chaque côté le diencéphale puis le mésencéphale (ainsi apparaissent les hémisphères cérébraux)
- le cervelet qui va se développer.

## 2. dans sa partie caudale

Le tube neural primitif se modifie peu. Les parois s'épaississent (formation de la moëlle épinière). La cavité tubulaire reste de petit calibre (canal de l'épendyme) (60).

En réalité, ce développement des vésicules cérébrales est intervenu en même temps que les modifications des parois, du fait de la différenciation cellulaire (74).

### III. LES MODIFICATIONS DE LA PAROI

Chez le fœtus humain, entre la fin du premier mois et le début du deuxième, le pallium télencéphalique ne comporte que la couche germinative et la zone périépendymaire (paroi cellulaire matricielle du tube neural) (figure N°5).

Ce n'est que vers la fin du deuxième mois, alors que la différenciation médullaire est elle-même très avancée, que les cellules commencent à migrer vers la surface, constituant ainsi le manteau.

La paroi des hémisphères présente alors la structure primitive générale avec de dedans en dehors :

- la couche germinative,
- le manteau,
- le voile marginal (futur couche moléculaire).

Au cours du troisième mois, les cellules du manteau migrent vers la surface et constituent la couche corticale proprement dite, mince dans les zones archéo et paléopalliales (figure 05), épaisse dans les zones néopalliales.

A partir de la couche corticale, divers cortex vont se différencier. Conformément à l'évolution phylogénétique, ce sont ceux de la sphère olfactive qui commencent les premiers, entre le deuxième et le troisième mois :

Hippocampe (archéocortex), aire entorinale (paléocortex).

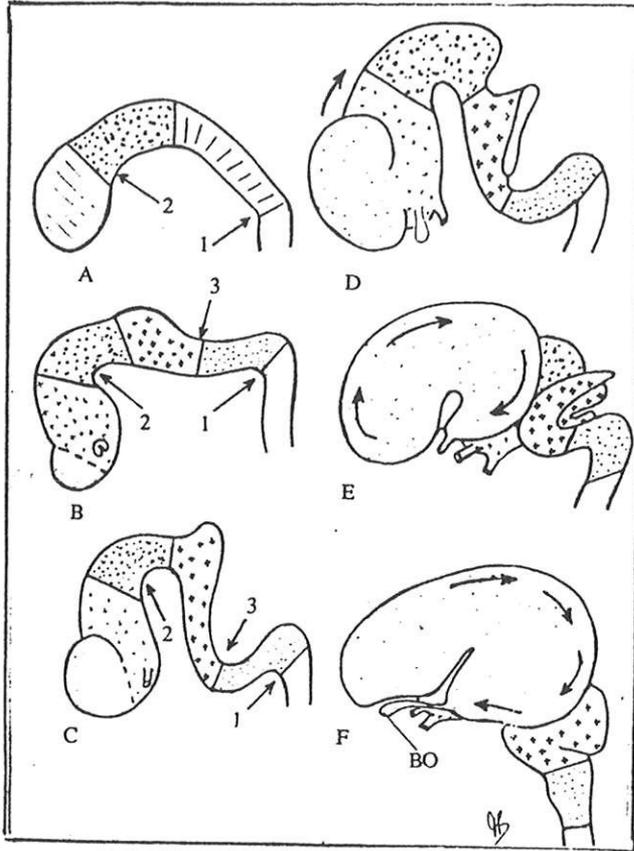
Dans ces régions, se forment un cortex à trois couches.

La différenciation du néocortex s'étale du début du troisième mois à la fin du sixième mois. Elle se caractérise par des migrations cellulaires extrêmement importantes qui aboutissent à la mise en place de six couches.

Celles-ci sont d'abord repérables au niveau des zones pariétales (le système de la sensibilité générale somesthésique qui aboutit à la circonvolution pariétale ascendante serait fonctionnelle très tôt chez le fœtus, avant les systèmes spécifiques comme la vue ou l'ouïe).

Elles apparaissent ensuite au niveau des zones frontales et occipitales (74).

C'est vers le sixième mois que les neurones pousseront leurs prolongements et vers le septième mois seulement que s'établiront les divers types architectoniques corticaux. On en dénombrera quatre-vingt à quatre-vingt-dix chez l'adulte. A l'inverse des autres régions du nevraxe, l'activité de la zone germinative ne s'éteindra que quelques mois après la naissance (60).



Développement de l'encéphale (vues spatiales)  
 A : 4ème semaine : individualisation de trois vésicules et apparition des flexions cervicale (1) et mésencéphalique (2)  
 B : 5ème semaine : individualisation de cinq vésicules et apparition de la flexion pontique (3)  
 C : fin de la 5ème semaine, dédoublement du télencéphale, accentuation des plicatures  
 D-E : du 2ème au 4ème mois, développement du cervelet à la face postérieure du métencéphale et développement des hémisphères cérébraux  
 F : à la fin du 4ème mois les différentes parties de l'encéphale sont en place, développement des bulbes olfactifs (BO)

FIGURE N° 4

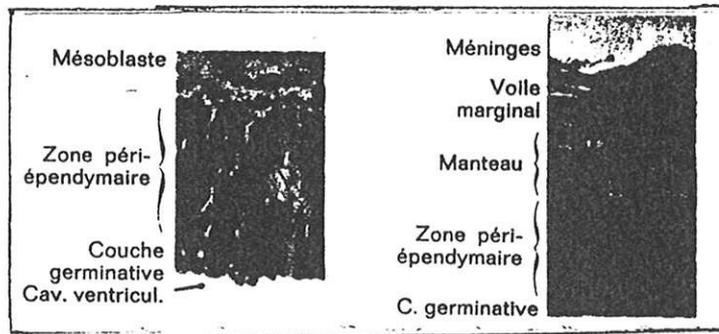
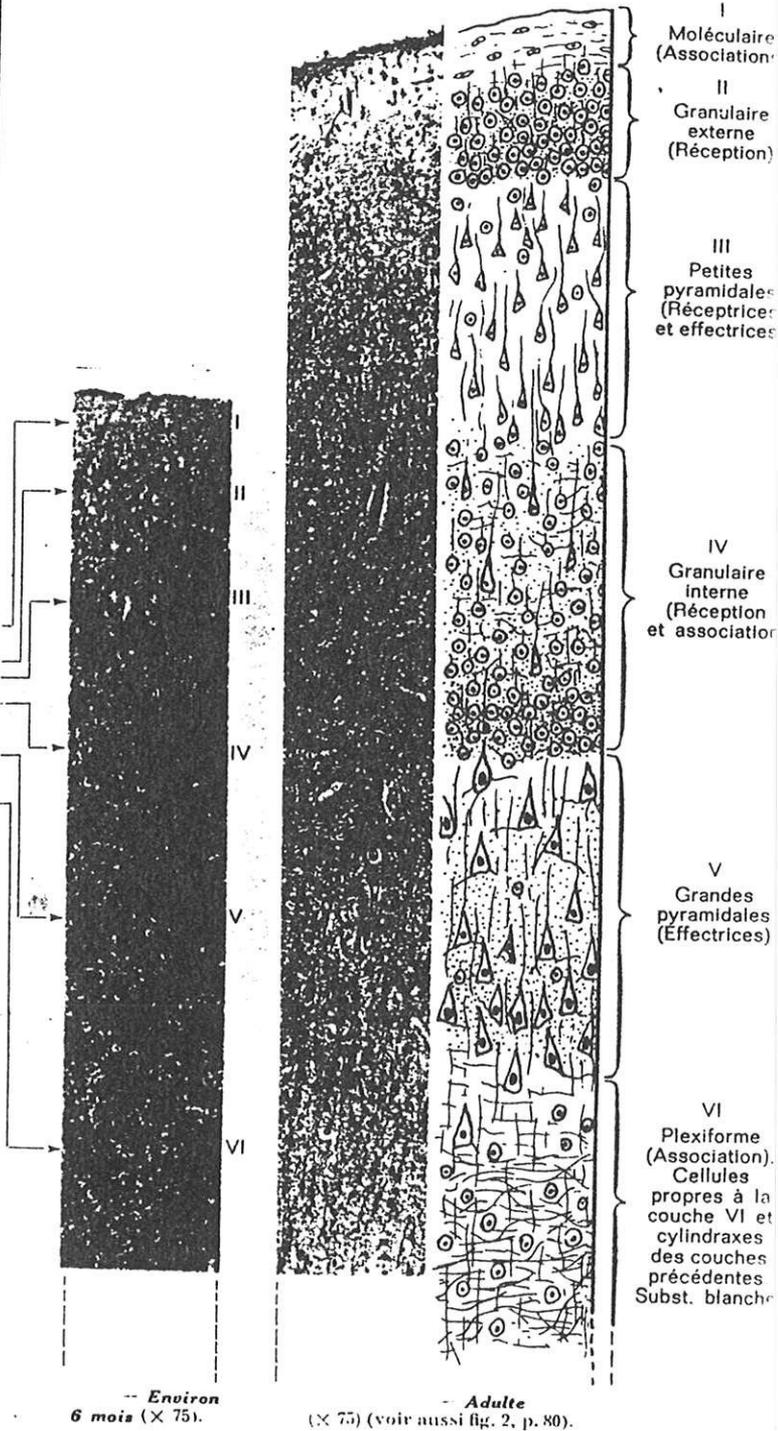
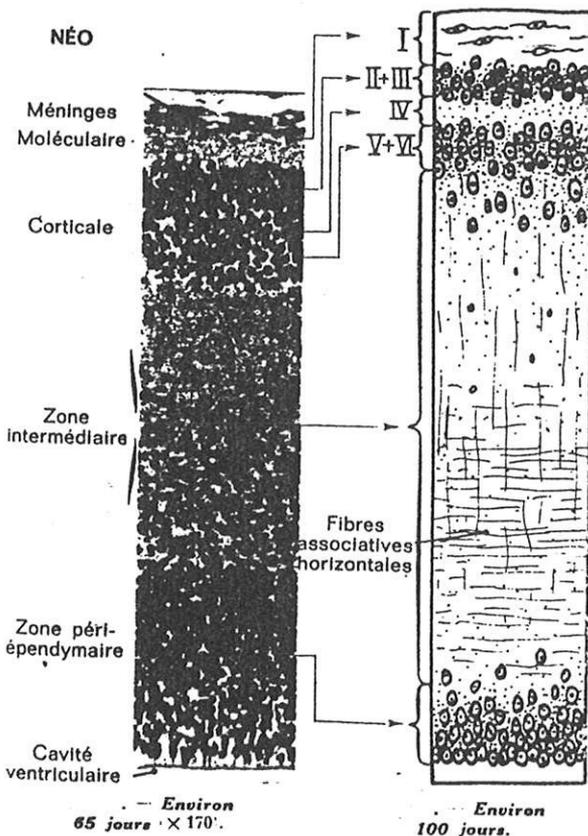
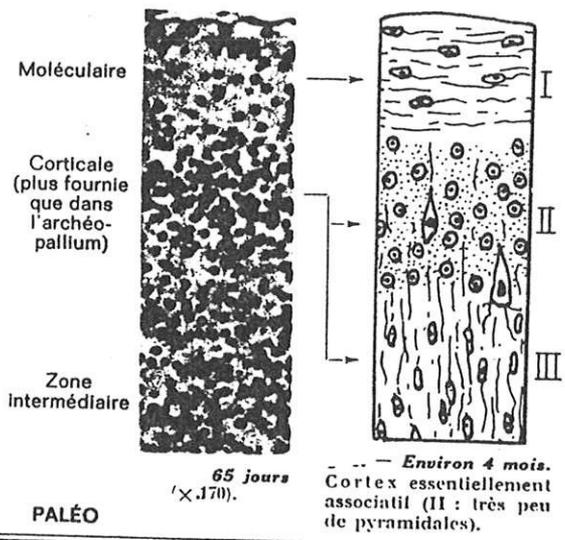
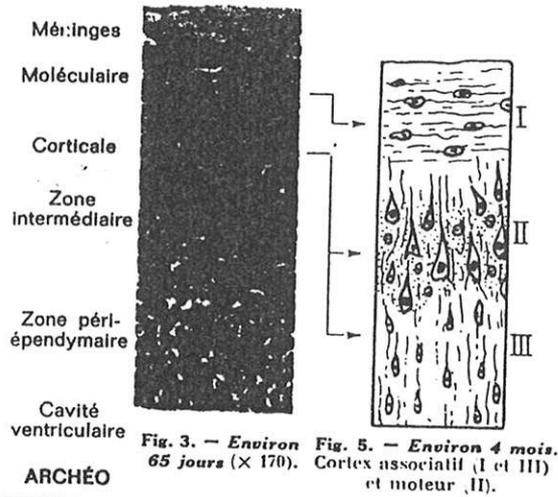


FIGURE N° 5

embryon humain  
 d'environ 3.0 jours  
 (x300)

embryon d'environ  
 5.0 jours  
 (x300)



D'après Berry et Rogers (03), les premières cellules migrées monteraient vers la surface, l'extrémité de leur dendrite apicale se fixant dans la couche moléculaire. "Elles descendraient ensuite dans les profondeurs, attachées à leur dendrite comme une araignée à son fil". Elles croiseraient alors la seconde vague en train de monter. La zone de croisement constituerait la couche corticale. Les vagues successives descendraient de moins en moins, constituant de cette manière des couches de plus en plus superficielles.

Ainsi dans le néocortex, les couches VI et V seraient mises en place les premières (ce sont phylogénétiquement les plus anciennes), suivies de la couche IV, puis des couches III et II (figure 06).

Les migrations cellulaires sont d'autant plus nettes qu'elles concernent des structures phylogénétiquement plus récentes et plus perfectionnées. Discrètes dans la moëlle, elles sont maximales dans le néocortex. Leur ampleur fait qu'au niveau des trois dernières formations, la substance grise sera périphérique et la substance blanche centrale, au contraire de ce que l'on observe dans la moëlle.

A la naissance, la quasi-totalité des axones du système nerveux central a atteint les structures qu'elle doit innerver, c'est à dire que leur effectif est proche du maximum.

Au contraire, les poussées dendritiques et synaptiques sont loin d'être achevées et elles vont s'accroître considérablement dans la période postnatale .

Ce processus est particulièrement net dans le néocortex. Il s'accompagne évidemment d'une chimio-génèse qui met en place les systèmes enzymatiques et les neurotransmetteurs, responsables du fonctionnement cellulaire.

Le foetus naît avec la plupart des neurones corticaux : environ cinq à huit milliards .

Seules les cellules *neurogliales* continueront de se multiplier activement, écartant ainsi les neurones les uns des autres. Les connexions de chaque neurone augmenteront progressivement et pourront atteindre des chiffres énormes, de l'ordre de dix mille par cellule.

Chez l'adulte, le cortex cérébral formera une lame de substance grise de trois à cinq millimètres d'épaisseur.

La complexité du système nerveux résulte probablement de l'action intégrée, sur une population d'éléments relativement simples, de divers facteurs ou principes généraux.

Chacun de ces facteurs est nécessaire, aucun n'est suffisant.

Certains sont évidents : il faut un nombre suffisant de neurones pour former un noyau ; d'autres nous échappent encore entièrement.

Avant de commencer notre étude sur la lissencéphalie, il faut souligner l'importance des relations entre la position horizontale (tangentielle) et la position radiale (ou verticale) des neurones dans le manteau cortical (62).

Ceci est important car la situation exacte d'un neurone dans l'espace pourra, dans certains cas, déterminer certaines de ses connexions, son bon ou son mauvais fonctionnement, et même sa survie.

Il est de mieux en mieux établi que la position de chaque neurone cortical, dans les coordonnées spatiales tangentielles, est établie par la position relative de sa cellule mère (30).

Par contre, la position radiale du neurone, dans la coordonnée verticale, est déterminée par son origine dans le temps (moment de sa formation dans le processus de multiplication neuronale au niveau de la zone matricielle).

sa trajectoire migratoire le long du guide glial (trajectoire déterminée notamment par la vitesse de migration) (43)(62)(57).

La migration neuronale se fait, à certains moments, à grande vitesse puisque celle-ci atteint un dixième de millimètre par jour dans certaines régions (22).

Il existe plusieurs degrés et plusieurs types d'anomalie de la migration neuronale dont beaucoup sont reconnaissables du vivant du malade (clinique, Electroencéphalogramme, Scanner). Ce sont :

- Les hétérotopies ventriculaires,
- la maladie de Zellweger,
- les lissencéphalies.

- D E F I N I T I O N .

Les lissencéphalies se caractérisent par l'absence, complète ou partielle, de la gyration cérébrale ; c'est à dire de la formation des circonvolutions cérébrales et des sillons. La surface est lisse d'où le nom de lissencéphalie (11)(26).

Cette agyrie est due à l'insuffisance massive de la migration neuronale qui se produit principalement entre le troisième et le cinquième mois de gestation, et se termine progressivement entre la vingtième et la vingt quatrième semaine. La gyration se fait surtout entre les vingt sixième et vingt huitième semaine (56).

Les lissencéphalies forment un ensemble non homogène. La pachygyrie a été souvent rapprochée de l'agyrie. Dans cette malformation, la gyration est encore présente mais très incomplète et très anormale : les gyries persistantes sont habituellement trop larges.

La structure corticale est assez comparable à celle de l'agyrie mais il s'agit d'un cadre moins homogène (63).

Le terme de lissencéphalie a été utilisé car les critères pour différencier les agyries des pachygyries sont non clairs(85).

- HISTORIQUE -

- En 1914 : on retrouve les premières observations de lissencéphalie (Culp et Erhardt).
- En 1923 : Biecholovsky (suivi par Josephy en 1944 et Drome en 1956) considère que c'est l'arrêt de migration des neurones qui est à l'origine de cette absence de circonvolutions.
- En 1942 : Walker (79) décrit un nouveau cas avec des anomalies macroscopiques différentes au niveau du cerveau (Cf 6.1) et des malformations oculaires.
- En 1963 : Miller (50) rapporte un cas familial de lissencéphalie.
- En 1969 : Dieker (13) retrouve un deuxième cas familial. Il parle de syndrome lissencéphalique familial. En 1980, Jones (36) introduit le terme de syndrome de Miller Dieker (MSD) pour distinguer ce syndrome des autres cas de lissencéphalie.
- En 1976 : Norman rapporte deux cas de patients avec lissencéphalie mais avec un faciès différent du MSD.
- En 1978 : Warburg décrit une observation de nouveau-né associant à la lissencéphalie une hydrocéphalie, une microphthalmie, et des anomalies de la rétine. Pagon et al proposèrent, en 1983, d'appeler ce syndrome le syndrome de Warburg (ou encore appelé syndrome de Walker Warburg) (53).
- En 1984 : Un essai de classification est réalisé par Williams et Dobbys (81). Ils proposent de séparer les lissencéphalies en :
- lissencéphalie de type I ou type de Bielschosky.  
Dans cette lissencéphalie, trois sous-groupes sont isolés :
    - le syndrome de Miller Dieker,
    - le syndrome de Norman Roberts
    - la lissencéphalie isolée.
  - lissencéphalie type II avec le syndrome de Walker Warburg (ou HARD+-E)
  - lissenphalie type III

Devant l'évolution dans la connaissance de la lissencéphalie, il est possible que cette classification soit amenée à évoluer, mais celle ci du moins a le mérite d'exister, et de permettre un conseil génétique.

- C A S   C L I N I Q U E -

## I. SEBASTIEN

L'enfant B. Sébastien est adressé au service de Pédiatrie, par un médecin de ville, alors qu'il est âgé de huit mois, pour bilan de retard psycho-moteur.

On retrouve qu'il s'agit d'une enfant d'une grossesse gémellaire dont le deuxième fœtus a été éliminé au cours du premier trimestre.

A la naissance : Apgar à 10 à la première et cinquième minute  
Poids : 2, 76 Kgs  
Taille : 49 cms  
Périmètre crânien : (PC) : 31 cms

A huit mois : poids : 9, 4 Kgs  
taille : 72 cms  
PC : 42 cms (au lieu de 46 cms  
+ / - 2, traduisant une microcéphalie relative)

Examen neurologique :

L'enfant n'accroche pas du regard et ne semble pas s'intéresser à ce qui l'entoure.  
On constate une très forte hypotonie, même s'il tient presque assis en parachute. Mis sur le ventre, il ne se retourne pas.  
Il n'existe pas de préhension active.

L'enfant se comporte donc comme un nourrisson de quatre mois pour un âge réel de huit mois.

Examens complémentaires :

- radio du crâne : normale
- radio du thorax : normale
- âge osseux : normal
- fond d'oeil et scanner ophtalmique : normaux.
- electroencéphalogramme (EEG) : réalisé sur le tracé de veille et de sommeil : on retrouve quelques bouffées un peu aigües lors du sommeil. Pas d'anomalie focale décelée.

- scanner : début d'atrophie cérébrale
- sérologie : CMV - herpes- toxoplasmose - rubéole - BW -  
TPHA - VDRL : négative.
- lactacidémie : un peu élevée,
- augmentation modérée des concentrations sériques de  
proline - valine - leucine et thyrosine (sans qu'un  
lien soit établi avec le retard psycho-moteur).
- acides aminés sanguins et urinaires normaux
- pyruvicémie - ammoniémie : taux normaux.

D'après les parents et le médecin traitant, le développement psychomoteur de Sébastien a été sensiblement normal jusqu'à l'âge de quatre mois. A partir de cette date, l'enfant a stagné, tout progrès a été interrompu.

.A l'âge de dix-huit mois, le jeune Sébastien est revu pour une nouvelle et courte hospitalisation afin de poursuivre le bilan.

Poids	: 11, 450 Kgs
Taille	: 82, 5 cms
Périmètre crânien	: 45 cms

L'enfant ne marche pas, mais se tient debout avec appui. Il se tient seul assis, se relève lorsqu'il est couché. Il attrape ses jouets avec ses deux mains, et les passe de l'une à l'autre. Il tourne la tête lorsqu'on l'appelle, il "gazouille", dit "papa et ma". Il ne mange pas seul.

Par ailleurs, il existe un petit strabisme. L'examen cardio-pulmonaire est normal.

Un scanner est réalisé et il est en faveur d'une atrophie cérébrale. L' EEG met en évidence une dysarythmie rapide.

L'enfant ayant présenté des crises convulsives, il est mis sous Tégrétol.

.A l'âge de quatre ans, une nouvelle hospitalisation est nécessaire pour cinq crises convulsives dans la même journée (dans un contexte de foyer broncho - pulmonaire), malgré la prise de Valium intra-rectal à la dose de dix milligrammes.

Un nouveau bilan est réalisé :

- le PC. reste à - 2 DS
- il n'existe pas de dysmorphie faciale
- l'EEG montre toujours le même aspect de lissencéphalie
- le scanner ne confirme pas l'aspect d'atrophie cérébrale mise en évidence en 1987,
- un examen par Résonance Magnétique Nucléaire (IRM) est réalisé en janvier 1990. On utilise des séquences "pondérées en T 1" dans le plan axial et sagittal, et une séquence "pondérée en T 2" dans le plan axial. On retrouve des anomalies nettes, intéressant l'ensemble du cortex, avec des sillons peu marqués, témoignant d'une pachygyrie. Il n'existe pas d'hétérotopie de la substance grise associée. On note une discrète augmentation de volume des cornes ventriculaires postérieures.

Un caryotype est réalisé chez Sébastien : 46 XY

En ce qui concerne la prise en charge, celle-ci est assurée par le Service des Soins et d'Education spécialisée à domicile.

A l'âge de cinq ans, on retrouve :

- poids : 22 Kgs (surcharge pondérale)
- taille : 1, 12 mètre

Sur le plan neurologique :

- l'enfant à une bonne tenue de tête,
- la position assise est pathologique avec des membres inférieurs en abduction importante et une hyperlordose dorso-lombaire
- le "quatre pattes" est impossible ainsi que les retournements
- l'enfant peut se mettre debout avec aide, mais la marche est impossible et on observe des trouble de l'équilibre.
- Il existe quelques réactions de défense
- L'alimentation reste mixée
- le langage se réduit à "papa"

.A l'âge de vingt et un mois, il est hospitalisé à l'hôpital de Saint-Junien pour crise convulsive lors d'une hyperthermie (petite pharyngite). De là, il est adressé au service de Pédiatrie de Limoges.

A distance de l'épisode convulsif, un bilan est de nouveau réalisé :

- PC : 46 cms (soit moins deux déviations standard (DS))
- poids : 11, 8 Kgs
- taille 88 cms

Sébastien tient bien assis et suit du regard. Il fait "bravo" et dit "papa".

EEG : on retrouve un tracé dominé par une activité de haute amplitude, constituée essentiellement par des rythmes rapides, associés à des fréquences thêta jointes.

Ce tracé fait évoquer alors le diagnostic de lissencéphalie.

.A l'âge de trente mois, alors que Sébastien est traité par Gardéna1 et Tégréto1, celui-ci va être à nouveau hospitalisé pour crise convulsive lors d'une hyperthermie (angine à fausses membranes).

Le taux de barbitémie est élevé : cent-trente-deux micro-moles par litre (zone thérapeutique située entre quarante et cent-trente micro-moles par litre). la tégréto1émie est faible, mais l'enfant avait vomi le matin.

Le Gardéna1 n'ayant pas fait preuve de son efficacité, celui-ci ne sera plus administré à Sébastien.

Le bilan clinique est à nouveau réalisé :

- poids : 12, 5 Kgs
- taille : 93 cms
- PC : 47 cms (-2 DS)

Examen neurologique :

- La marche n'existe pas, elle ne se fait qu'à quatre pattes, ou à deux pattes avec un "baby trot".
  - la station debout est possible,
  - il n'existe pas de syndrome pyramidal mais une hypotonie,
  - si les aliments ne sont pas assez mixés, l'enfant vomit.
- En ce qui concerne le langage, Sébastien ne dit que "papa".

- Son niveau est alors situé à un an pour un âge réel de deux ans et demi. Il va être pris en charge dès lors par l'Association des Paralysés de France, et sera suivi par un kinésithérapeute sur le plan moteur.

Son traitement anticonvulsivant associe Tégréto1 et Urbanyl.

- l'enfant est plutôt apathique mais agréable. Il ne présente pas d'initiative et a toujours besoin d'être stimulé. Son niveau de compréhension reste très bas
- il existe une hypotonie
- au point de vue visuel, il existe de gros troubles avec une exophorie, une mydriase bilatérale et une vision périphérique
- la propreté sphinctérienne est acquise pour les selles, mais reste absente sur le plan urinaire tant en diurne qu'en nocturne

Le traitement anticonvulsivant associe Gardéнал à Dépakine. La prise en charge comporte deux séances de kinésithérapie et deux séances de psychomotricité par semaine. Sébastien bénéficie également d'un soutien éducatif et de balnéothérapie.

## II. DAVID

Le jeune David est le sixième enfant d'une mère de trente-neuf ans (une fausse couche est survenue par ailleurs avant le cinquième enfant). Il n'existe pas de consanguinité. Lors de la grossesse, une fissure de la poche des eaux est survenue au sixième mois.

Le nourrisson va naître prématurément à la trente-cinquième semaine (accouchement par voie basse).

### A la naissance :

- Apgar à la 1ère minute : 6  
à la 2ème minute : 9
- PC : 32 cms
- poids : 2, 230 Kgs
- taille : 49 cms

Le nouveau-né est mis sous antibiothérapie et va bénéficier d'une photothérapie pour ictère.

### A l'âge de quatre mois, David est hospitalisé :

#### 1°) pour crise convulsive :

Une hypersyrythmie est diagnostiquée et un traitement par Dépakine associant Hydrocortisone est institué.

Les crises convulsives ont été contrôlées en une semaine. L'Hydrocortisone va être stoppé par la suite, et seul le traitement par Dépakine est poursuivi (ceci sans que les épisodes convulsifs ne réapparaissent).

#### 2°) Pour un retard psychomoteur :

En effet, l'enfant ne sourit pas, ne suit pas du regard. Un scanner est réalisé à l'âge de cinq mois. Celui-ci montre une atrophie cérébrale.

.A l'âge de deux ans et demi :

Un nouveau bilan clinique et para-clinique est réalisé

- Poids : 12, 350 Kgs
- Taille : 89 Cms
- PC : 45 Cms (-2 DS)

Au point de vue développement psychomoteur :

- l'enfant ne tient pas assis
- il ne tient pas sa tête
- il ne répond pas à son nom
- il ne réagit pas au bruit
- L'alimentation doit être mixée.

Par contre :

- Il relève la tête
- il bouge la tête et les bras spontanément
- il suit un peu du regard.

Au point de vue morphologie :

Il existe :

- une microcéphalie
- un hypertélorisme
- un rétrognathisme
- les fentes palpébrales sont obliques
- le cou est petit
- on met en évidence une plagiocéphalie (ceci correspondant à un enfant restant au lit).

Il n'existe pas d'autres anomalies morphologiques.

L'examen cardiaque, pulmonaire et abdominal ne retrouve pas d'anomalies.

Examen neurologique :

- Les réflexes cutanés plantaires sont en extension bilatérale
- Les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques.
- Il n'existe pas de trouble sensitivo-moteur.

Examens complémentaires :

- La radiographie du squelette est normale
- le caryotype de David ne révèle pas d'anomalie
- la numération de formule sanguine (NFS), la créatinémie, le ionogramme, l'immunoélectrophorèse, le bilan hépatique, le bilan d'hémostase, la glycémie, la calcémie sont normaux.
- le liquide céphalorachidien (LCR) ne présente pas d'anomalie,
- les sérologies pour la toxoplasmose, la rubéole, le cytomégalovirus sont toutes négatives,
- le fond d'oeil est normal,
- la pyruvicémie est augmentée : 78, 4 micromoles par litre pour une normale se situant entre 41 et 67 micromoles par litre,
- la T 4 libre est normale, mais la TSH hypersensible est augmentée: 5, 12  $\mu$ JU pour une normale située entre 0, 2 et 3  $\mu$ JU /ml
- le test à la TRH va être réalisé et va mettre en évidence une TRH de base à 2, 2  $\mu$ JU /ml qui va s'élever à 20, 8  $\mu$ JU /ml (ce qui est normal).
- EEG : le tracé est dominé par des rythmes rapides de 13 à 14 Hertz, associés à quelques potentiels plus aigus, sous tendus par quelques éléments lents (tracé pouvant évoquer une lissencéphalie) (figure N°7)
- Les potentiels évoqués auditifs précisent que les latences sont allongées, et il existe en particulier un allongement bilatéral du délai I-V (ceci traduisant un ralentissement de la conduction au niveau de la voie auditive interne dans le tronc cérébral)
- Scanner : il confirme le diagnostic de lissencéphalie. Il existe une agénésie du corps calleux, la couche corticale est très épaisse, la substance blanche, elle, est de faible volume. Il existe un important décollement des espaces sous arachnoïdiens péricérébraux, rattachés à une atrophie cérébrale probablement secondaire au syndrome de West. Entre le Scanner de 1984, et celui de 1986, il existe une meilleure congruence entre la voûte crânienne et le cerveau (ceci témoignant d'un certain degré de croissance cérébrale)(figure N° 8).

A l'âge de cinq ans, le jeune David bénéficiera d'une nouvelle hospitalisation, justifiée par une flexion spontanée des membres inférieurs, avec une rétraction difficile à vaincre, surtout à droite. Une kinésithérapie sera mise en place pour lutter contre cette hypertonie.

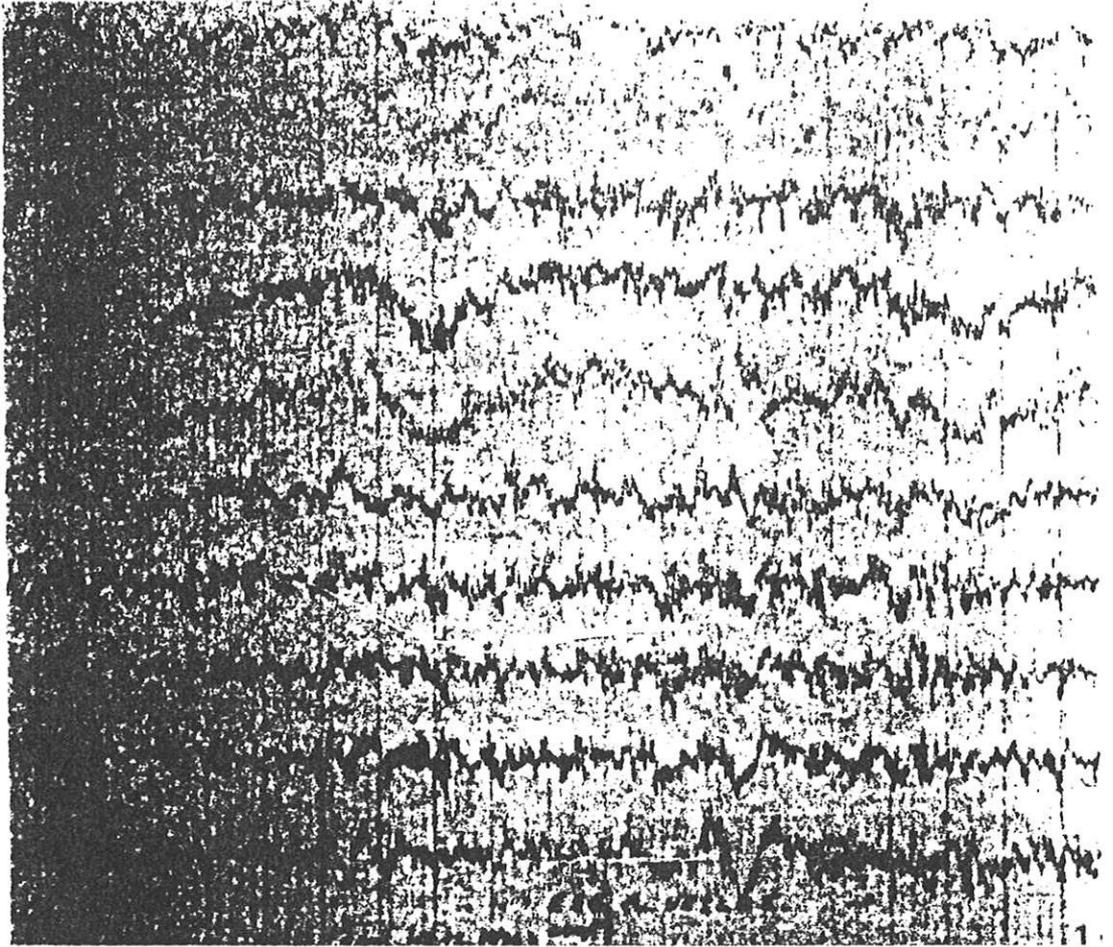


FIGURE N° 7

EEG : tracé caractéristique de lissencéphalie :  
rythme rapide de 12 à 15 Hz, continu de haute amplitude  
de 50 à 300  $\mu$ Wolt, associé à des ondes lentes en l'absence  
de toute thérapeutique.

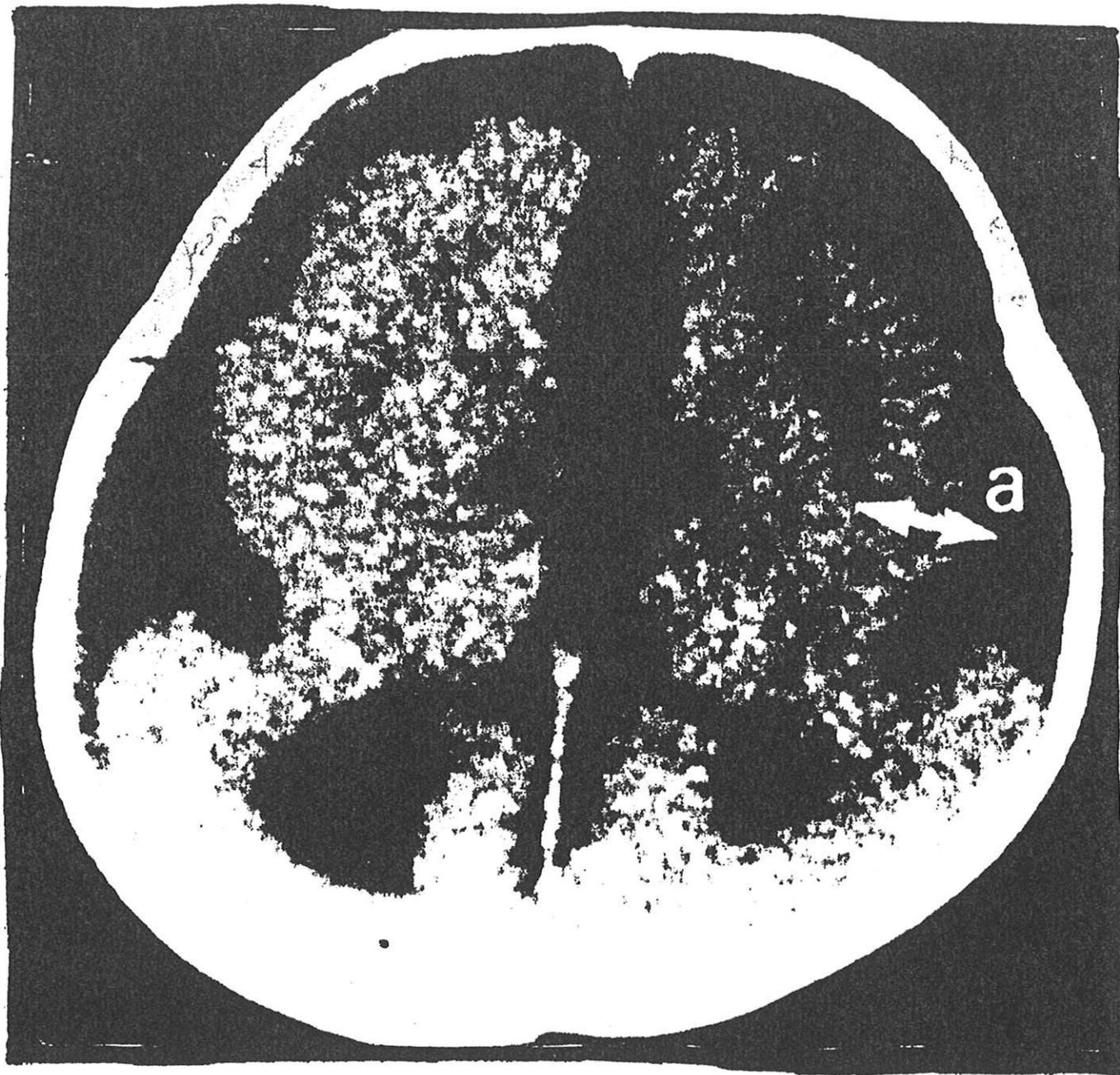


FIGURE N° 8

SCANNER : décollement sous-arachnoïdien par atrophie cérébrale  
(post-convulsif) absence de circonvolution cérébrale (agyrie)  
couche corticale épaisse (a).

- LA LISSENCEPHALIE TYPE I  
OU LISSENCEPHALIE CLASSIQUE -

## I. HISTOLOGIE - MORPHOLOGIE CEREBRALE

Les caractéristiques pathologiques de la lissencéphalie classique ont été le plus souvent décrites chez les malades type syndrome de Miller-Dieker, mais il existe aussi des descriptions détaillées du syndrome de Norman-Roberts et de la Lissencéphalie isolée. Les différences entre ces groupes sont relativement minimes.

La surface cérébrale est lisse, seule est visible la dépression de la vallée sylvienne qui est large et peu profonde (figure 9 et figure 10). Les opercules frontaux et temporaux sont mal développés.

Dans le syndrome de Miller-Dieker, il existe une agyrie qui peut coexister avec quelques régions de pachygyrie (de même dans la lissencéphalie isolée).

Dans le syndrome de Norman Roberts, les hémisphères cérébraux sont complètement agyriques.

Dans la pachygyrie-agyrie, la migration a commencé normalement puis a été arrêtée complètement dans le quatrième mois de migration. Selon Sidman, elle se situerait précisément entre la onzième et la treizième semaine de grossesse (68).

Les ventricules sont élargis (surtout en arrière), le corps calleux est absent ou hypoplasique (37).

Il existe une malformation des olives bulbaires dont un fort contingent neuronal est ectopique. Ceci constitue une confirmation chronologique additionnelle puisque les neurones olivaires migrent dans la lèvre rhombique entre la huitième et la seizième semaine de la vie foetale.

Par contre, il n'existe pas d'hétérotopie olivaire dans le syndrome de Norman Roberts. Les ectopies neuronales périventriculaires sont plus inconstantes.

Les hémisphères cérébraux peuvent être de taille normale ou petite (81).

Le tronc cérébral est habituellement petit du fait d'une hypoplasie des pédoncules cérébraux.

Les méninges sont fines, souvent hypervascularisées.

On note une substance grise très épaisse, représentant 90 % de la paroi hémisphérique. La matière blanche est fine avec des hétérotopies.

Il existe une disposition en quatre couches du cortex (au lieu de six normalement) (figure 11) :

On retrouve :

- la couche moléculaire (la plus externe). Elle est plus large que normalement (81)

- le cortex cérébral vrai : il est formé de neurones pyramidaux. Ils ont gardé leur disposition radiaire mais sont très souvent inversés (leur dendrite apical se dirigeant vers la profondeur) (5). En utilisant les imprégnations de Golgi, il apparaît que ces cellules ont les caractéristiques des neurones qui occupent normalement les couches V et VI et qui sont donc les premiers à terminer leur migration (43).

- la troisième couche n'est pas toujours bien visible. C'est une zone pauci cellulaire contenant plus d'astrocytes que de neurones. Elle est traversée par des fibres myélinisées et surtout par des prolongements gliaux tangentiels.

- la quatrième couche, correspond à des neurones hétérotopiques (arrêtés dans leur migration avant le quatrième mois de la vie foetale (44)). Toute organisation, en particulier horizontale, a disparu (figure 12). Des travées de neurones sont séparées par des trousseaux de fibres myélinisées (31).

Dans le syndrome de Norman Roberts, la couche cellulaire profonde est plus fine que la couche cellulaire superficielle.

Pour le cortex cérébelleux, celui-ci est souvent dysplasique mais beaucoup moins que le cortex cérébral. Les anomalies les plus fréquentes sont :

- une dysplasie modérée des couches de cellules granulaires.
- Une hétérotopie des cellules de Purkinje.

Dans le syndrome de Norman Roberts, la couche des cellules granulaires est absente, et les cellules de Purkinje sont normales.



FIGURE N° 9

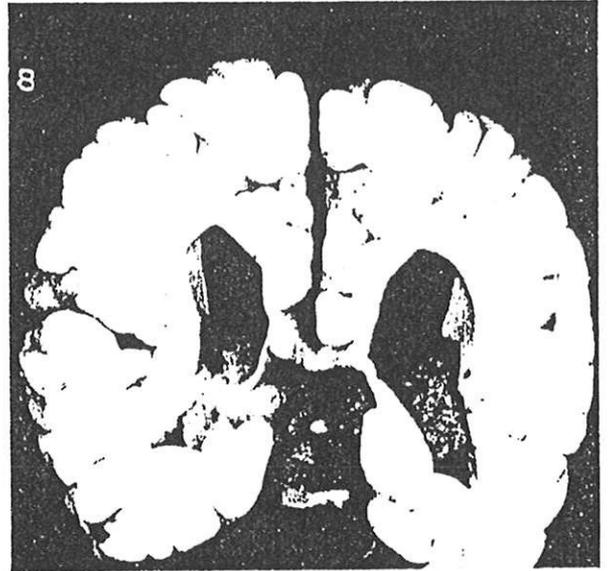
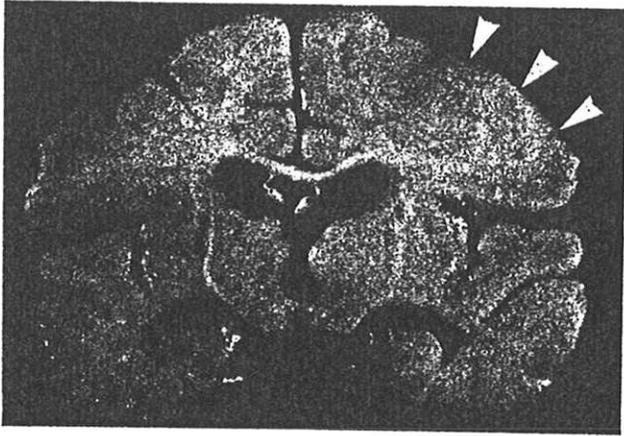


FIGURE N° 10

Coupe coronale d'un cerveau lissencéphalique

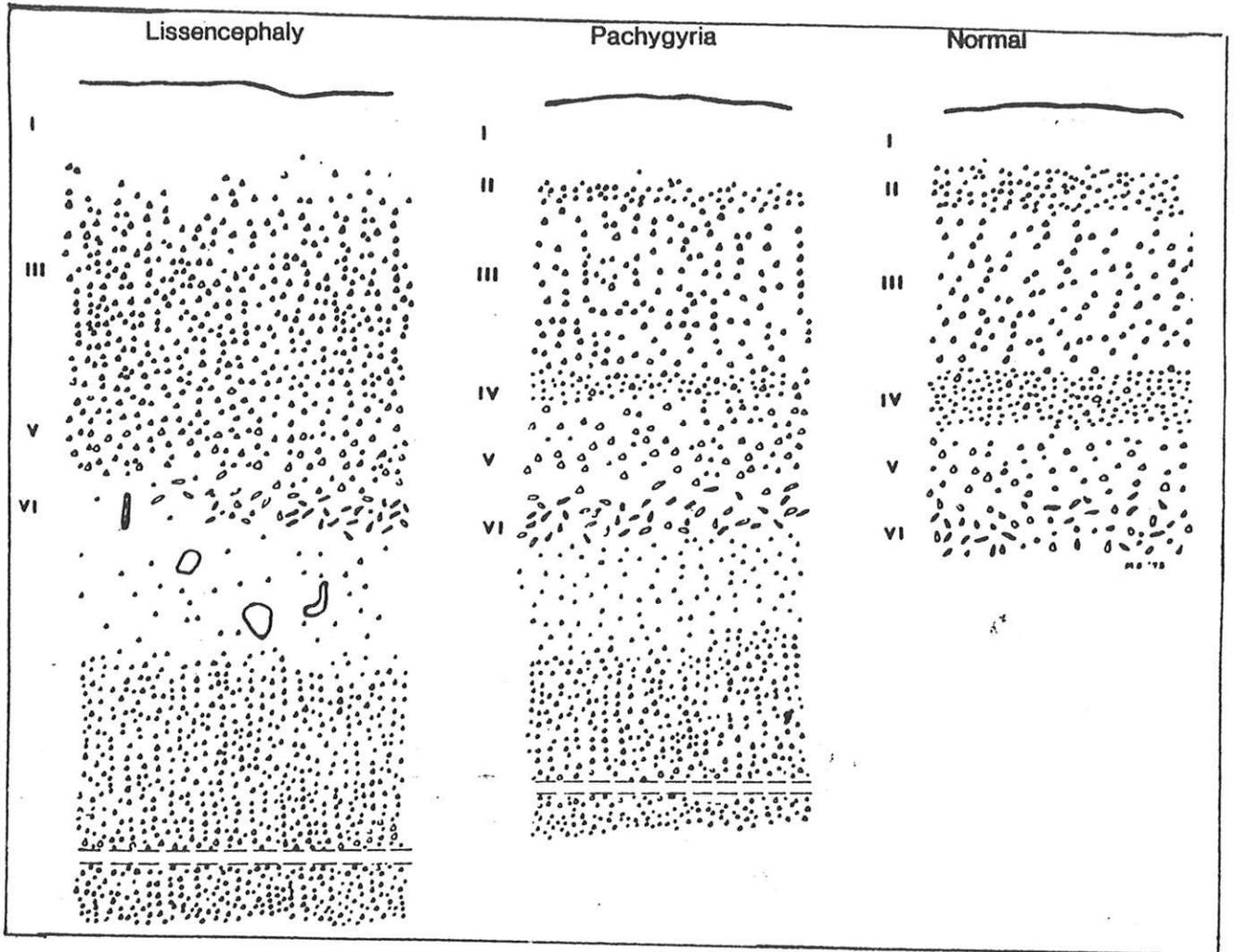


FIGURE N° 11

Disposition en couches



FIGURE N° 12

Agyrie : aspect histologique du cortex  
la lamisation horizontale a disparu. L'organisation  
radiaire persiste. Noter l'absence des grains dans la  
partie externe du cortex qui est occupé par des neurones



FIGURE 13



FIGURE 14

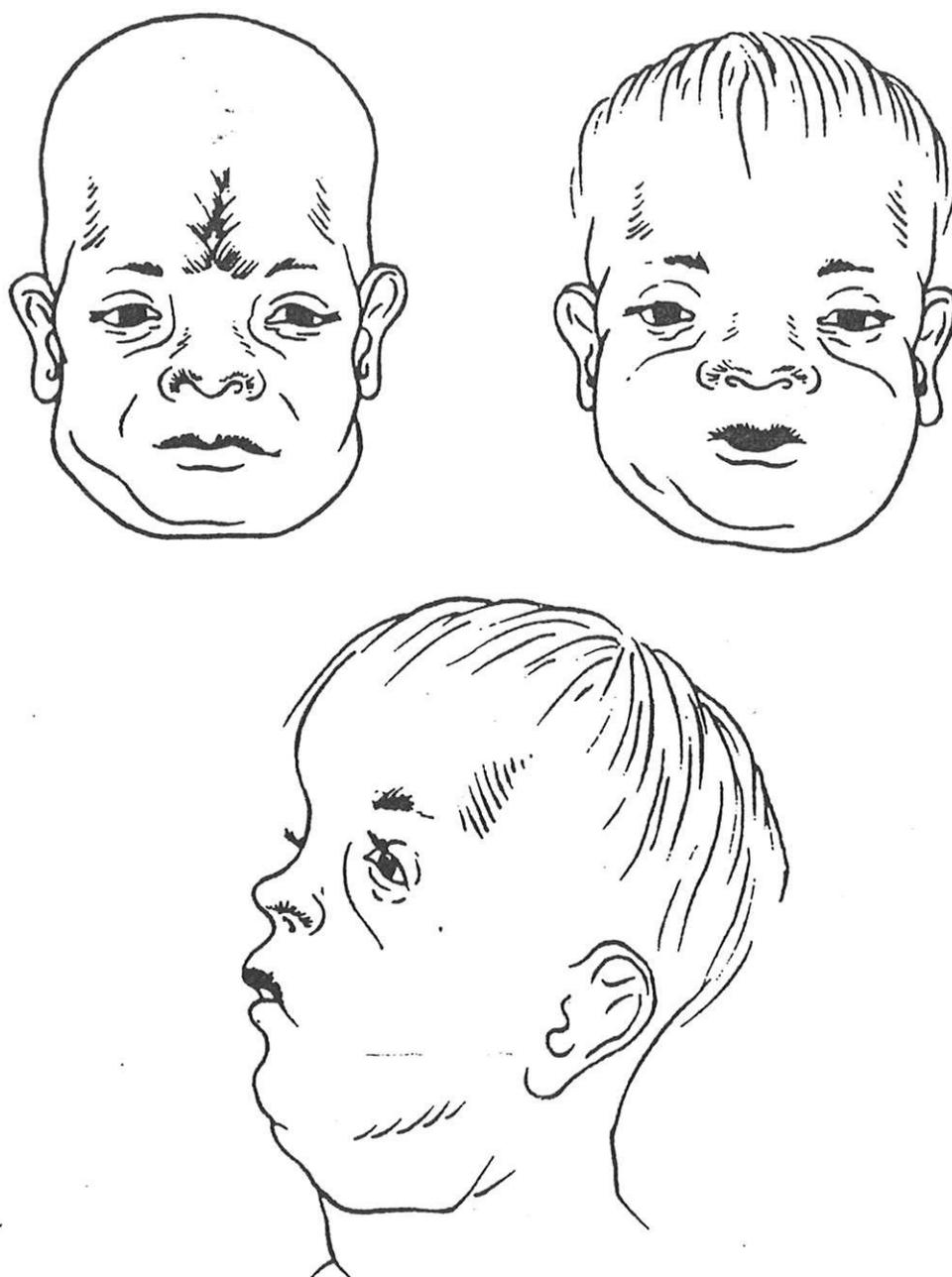


FIGURE 15

Diagramme de la dysmorphie faciale du MSD



FIGURE 16



FIGURE 17



FIGURE 18

## II. LE SYNDROME DE MILLER DIEKER

### 1. Généralités

A la naissance, un hydramnios est fréquemment constaté. Le décès survient habituellement durant les deux premières années, mais la survie peut aller jusqu'à quatre ans (76).

Il existe des syndromes de Miller Dieker (MSD) avec agyrie complète, d'autres avec agyrie et pachygyrie, d'autres avec des zones normales coexistant avec des régions agyriques.

Il est à noter que Van Allen en 1983 (76) a décrit des cas de patients présentant les caractéristiques faciales du MSD avec une pachygyrie ou une microgyrie. Il a proposé que ces cas représentent des formes "bénignes".

### 2. Clinique

#### a) Anomalies fréquentes

**CERVEAU** ( figure 13): - Lissencéphalie  
- nombreuses hétérotopies  
- défaut des opercules  
- ventricules élargis  
- hypoplasie du corps calleux  
- calcification de la ligne médiane.

**CRANE** (figure 14) : - microcéphalie  
- front haut  
- proéminence occipitale  
- creux bitemporal.

Les fosses temporales sont horizontales ou légèrement obliques en bas et en dedans avec hypertélorisme.

- FACE (figure 15) :**
- malpositions et malformations des oreilles (mal ourlées) (figure 14)
  - micrognathie
  - lèvre supérieure fine avec un philtrum étroit, long, et descendant moins bas que les parties latérales de la lèvre (figure 17),
  - yeux :
    - . anomalie de l'iris
    - . vaisseaux tortueux
    - . les globes oculaires sont enfoncés dans les orbites (figure 16)
  - arêtes nasales :
    - . elles sont larges, et les narines sont éversées.
- L'éruption dentaire est tardive,  
L'arête palatine est proéminente.
- CORPS (figure 18) :**
- cryptorchidie
  - fossettes sacrées
  - anomalies des plis palmaires
  - anomalies des doigts (campodactylie).
- CROISSANCE :** Petite taille et petit poids de naissance ; retard qui s'accroît avec l'âge.
- SIGNES NEUROLOGIQUES :-**
- retard mental profond
  - hypotonie précoce suivie d'hypertonie
  - mauvaise alimentation
  - convulsions.

b) Anomalies occasionnelles :

- |              |   |  |
|--------------|---|--|
| PRENATAL     | : | - polyhydramnios,<br>- diminution des mouvements foetaux.  |
| NEUROLOGIQUE | : | - spasmes infantiles   |
| FACE         | : | - verticalisation du froncement des sourcils   |
| CORPS        | : | - anomalies cardiaques,<br>- polydactylie,<br>- anomalies rénales (agenesie),<br>- anomalies digestives (atrésie duodénale). |

c) Critères minimum pour le diagnostic du MSD :

- \* Lissencéphalie avec image typique au scanner, ou à l'examen anatomo-pathologique.
- \* Physionomie faciale caractéristique avec micrognathie et anomalies des oreilles.
- \* Déficit sévère de la croissance postnatale.

Les autres anomalies aident au diagnostic mais leur absence ne l'exclue pas.

d) Tableau récapitulatif des diverses anomalies  
retrouvables dans le MSD

PHYSIONOMIE	POURCENTAGE
MICROCEPHALIE	96%
MICROGNATHIE	100%
ANOMALIES DES OREILLES	100%
ANOMALIES DES FOSSES TEMPORALES	86%
NEZ COURT ET NARINES ANTEVERSEES	84%
PETITE TAILLE POUR L'AGE	100%
ANOMALIE CARDIAQUE	40%
RETARD PSYCHOMOTEUR	100%
HYPOTONIE INITIALE SUIVIE D'HYPERTONIE	100%
SPASMES INFANTILES	39%
DYSPHAGIE	100%

### III. LE SYNDROME DE NORMAN ROBERTS

#### 1. Généralités

En 1976, Norman a rapporté deux cas de patients avec lissencéphalie classique (type I) mais avec un faciès différent du Miller syndrome (53). Plusieurs anomalies caractéristiques des lissencéphalies de type I sont retrouvées telles que :

- microcéphalie
- creux bitemporal
- micrognathie
- troubles neurologiques.

Mais il existe d'autres anomalies :

- front bas
- arête nasale proéminente
- les oreilles et les narines sont normales
- agyrie complète.

#### 2. Description

- **CERVEAU** :- hypoplasie du corps calleux
  - agyrie complète
  - défaut des opercules
  - ventricules élargis.
  
- **CRANE** (figure 19) :
  - microcéphalie
  - proéminence occipitale
  - front bas incliné
  - creux bitemporal.
  
- **FACE** (figure 20) :
  - yeux et narines normaux
  - micrognathie
  - arête nasale proéminente et large.
  
- **CORPS**
  - Petit poids de naissance,
  - clinodactylie
  
- SIGNES NEUROLOGIQUES** :
  - contractures
  - alimentation difficile
  - diminution de l'activité spontanée
  - profond retard mental.

Par ailleurs, il nous faut parler d'un cas, décrit par Alan en 1981, au sujet d'un nourrisson décédé à l'âge de neuf mois.

Cet enfant présentait le faciès du syndrome de Norman Roberts. Il avait une microcéphalie, son poids et sa taille de naissance étaient normaux. Le front était haut, incliné, l'occiput proéminent. Il existait une proéminence de l'arête nasale et il présentait une micrognathie.



FIGURE 19

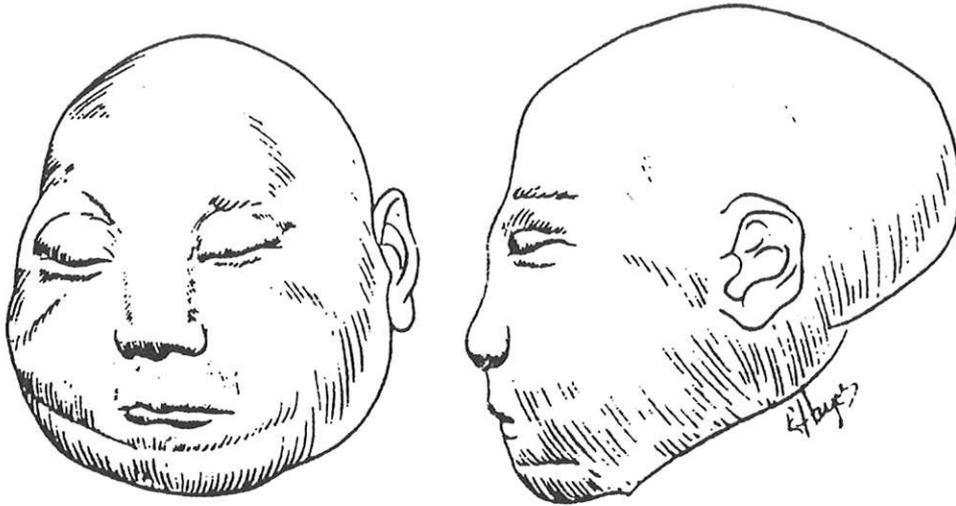


FIGURE 20

Diagramme de la dysmorphie faciale du Syndrome  
de Norman Roberts

A l'autopsie, les ventricules latéraux étaient dilatés, le poids du cerveau était de trois cent soixante grammes.

Il existait une polygyrie des lobes frontaux et pariétaux, avec une hypoplasie des nerfs optiques, du chiasma optique, des carotides et des artères cérébrales. Le cortex possédait six couches.

Ce patient avait donc un faciès du syndrome de Norman Roberts, sans avoir de lissencéphalie.

#### IV. LA LISSENCEPHALIE ISOLEE

##### 1. Généralités

Dans la lissencéphalie de type I, un certain nombre de cas ne peut être classé dans le syndrome de Miller Dieker ou de Norman Roberts. Williams et al (81), en 1984, rapporte quatre cas dans ce groupe :

- Nous retrouvons un malade décrit par Druckman en 1959 (17) qui présentait un retard mental sévère avec spasmes infantiles, une arête nasale large, un crâne allongé et rétréci, un périmètre crânien normal. Cet enfant est décédé à l'âge de six ans. A l'autopsie, on retrouvait une lissencéphalie avec des régions associant agyrie et pachygyrie.

- Deux autres cas sont décrits par Williams ; le premier présente comme particularité une infection au troisième mois de la vie in utero. Il est décédé à l'âge de deux mois.

Pour le deuxième, la mère a présenté un épisode viral vers le quatrième mois de sa grossesse avec saignement entre le deuxième et le quatrième mois.

Pour les deux nourrissons, on retrouvait une microcéphalie, une lissencéphalie, des fosses bitemporales et une étude chromosomique normale chez les parents.

- Williams et al classe aussi dans ce groupe un patient décrit par Stewart en 1973 (70).

Ce groupe est donc hétérogène et a en commun une atteinte neurologique sévère, une lissencéphalie, et quelques anomalies cranio-faciales. Un certain nombre d'autre cas ultérieurs sont rattachables à ce groupe, semble-t-il.

## 2. Clinique

### a) Anomalies fréquentes

#### **CERVEAU :**

- lissencéphalie
- nombreuses hétérotopies
- défaut des lobes
- ventricules élargis.

#### **CRANE :**

- microcéphalie
- creux temporal
- proéminence occipitale.

#### **FACE :**

- micrognathie.

#### **SIGNES NEUROLOGIQUES :**

- retard mental profond
- hypotonie suivie d'hypertonie
- diminution de l'activité spontanée
- contractures
- troubles de l'alimentation.

### b) Anomalies occasionnelles

- spasmes infantiles
- réanimation à la naissance
- polyhydramnios
- diminution des mouvements foetaux.

## 3. Diagnostic différentiel

Cette lissencéphalie isolée peut être distinguée du Miller Dieker syndrome par la clinique et l'étude génétique (cf 6.8.1)

Le diagnostic différentiel avec le syndrome de Norman Roberts est plus difficile (front bas et incliné, agyrie complète dans le syndrome de Norman Roberts).

## V. LISSENCEPHALIE ET ARTHROGRYPOSIS

En 1962, Miller a rapporté deux cas associant lissencéphalie, arthrogryposis et anomalies viscérales. Les patients étaient hypotoniques, présentaient des petits mouvements spontanés et une position caractéristique des doigts et des coudes en flexion (aucune contracture congénitale n'était mentionnée). Ils sont décédés à l'âge de trois et quatre mois, et à l'autopsie, on a retrouvé une lissencéphalie de type I (49) (50).

En 1988, Massa G. (48) décrit le cas d'une patiente avec une lissencéphalie de type I, sans les signes du syndrome de Miller Dieker ou de Norman Roberts. Cette patiente avait quelques symptômes de la lissencéphalie isolée, mais le retard mental profond ou les spasmes étaient absents.

Ainsi, d'après Massa, cette lissencéphalie type I, avec arthrogryposis doit être considérée comme une forme spéciale du syndrome lissencéphalique.

## VI. DIAGNOSTIC POSITIF

### 1. Généralités

Les lissencéphalies étaient connues de longue date du point de vue neuro-pathologique (31).

Le diagnostic in-vivo ne pouvait être auparavant soupçonné que lorsqu'il existait des dysmorphies associées, réalisant le syndrome de Miller Dieker (33). Il est établi, comme nous l'avons déjà vu, que ce syndrome ne rend compte que d'une partie des lissencéphalies diagnostiquées (15) (28).

Le diagnostic de lissencéphalie doit être évoqué chaque fois qu'un nourrisson "baisse dans son développement".

### 2. Rôle de l'électroencéphalogramme (EEG)

#### a) Généralités

Bien que non spécifique, l'EEG de la lissencéphalie est suffisamment caractéristique pour rendre son diagnostic très probable quand un enfant a une activité de fond (activité alpha) trop rapide pour son âge, avec des anomalies de haute amplitude (29).

Vallat et Lepetit (75) ont tout d'abord décrit ceci dans les spasmes infantiles, appelant cela "fast variant of hypsarythmia" (variété rapide d'hypsarythmie).

Gastant et al a suggéré le terme de grande dysarythmie rapide (27). Gastant et Pinsard (21) estiment que l'on ne peut interpréter ce tracé comme une hypersarythmie (28).

Pour Dulac et al, si le terme d'hypersarythmie devait être employé, il aurait une acceptation extrêmement large (18).

#### b) Description

De l'âge de trois à douze mois, deux rythmes prédominants et rapides sont vus, soit alternativement, soit mélangés.

Une activité thêta existe, avec de rares vagues de delta associées, alternant ou mélangée avec une activité alpha et bêta.

Leur fréquence augmente généralement avec l'âge. Les deux rythmes alternent le plus souvent. Quand ils sont combinés, des vagues plus lentes peuvent apparaître, parfois ressemblant à des "spikes" et à des vagues complexes (ce qui a amené à qualifier d'hypersarythmique ce tracé : Daube et Chou en 1966 (19), Dieker en 1969 (13), Gouttiere en 1974 (30), Jones en 1980 (36)).

Il n'y a habituellement pas de topographie donnée des différentes fréquences. Pour la plupart des patients, les activités alpha, thêta et bêta sont largement distribuées sur les deux hémisphères. Cependant les rythmes très rapides (quinze à vingt-cinq Hertz) prédominent habituellement dans les régions postérieures, tandis que la fréquence alpha est plus commune dans la région rolandique ou pariétale.

Les EEG de ces enfants lissencéphaliques ne réagissent pas normalement à l'ouverture des yeux ou à une stimulation intermittente (3). Cependant, pour certains, l'ouverture des yeux est associée à une augmentation rapide des activités.

Il n'existe pas de modification de l'EEG pendant le sommeil. Les pointes de ce dernier et l'activité delta du sommeil profond sont absentes.

En ce qui concerne les amplitudes, celles-ci sont élevées. Elles se situent entre cent-cinquante et trois-cent-cinquante microvolts mais peuvent occasionnellement atteindre quatre-cents microvolts. Fréquemment, brutalement, l'amplitude diminue ou augmente, donnant à l'EEG une apparence de paroxysme, non associé à des contractures cliniques.

Cet EEG de la lissencéphalie ne peut être confondu avec ceux constatés dans le syndrome de West, ou la maladie de Bourneville. Parmi cent observations du syndrome de West recueillies à l'hôpital Saint Vincent de Paul, aucun tracé EEG ne présentait de rythme comparable.

Un EEG semblable à celui de la lissencéphalie, mais avec des amplitudes plus basses, peut être vu dans la rare dystrophie neuroaxonale, mais pas avant l'âge de deux ans.

Une activité alpha a rarement été rapportée chez le nouveau-né : il s'agissait de patients souffrant d'encéphalopathie sévère, pour lesquels l'activité alpha était beaucoup moins ample (cinquante microvolts), limitée à certains territoires, et était critique (16).

Le tracé est différent aussi de ceux rapportés par Homan et Jones chez des nourrissons comateux (33).

Donc, avant l'âge de un à deux ans, il ne doit pas y avoir de confusion.

### c) Interprétation

Le modèle EEG de la lissencéphalie n'est pas d'une explication facile, mais on peut supposer que les anomalies rapides et le rythme (de très haute amplitude) sont à rattacher à un défaut dans l'organisation et la gyration corticale (28) (29).

L'EEG est le résultat de potentiel post-synaptique provenant des cellules pyramidales. Ces cellules, normalement arrangées de façon radiale, sont orientées seulement tout près de la surface cérébrale.

Dans le cortex agyrique, la couche pyramidale (plus fine que pour un cortex normal) produit des différences de potentiel plus grande du fait de l'orientation parallèle plutôt que radiale des dipôles corticaux ; lesquels sont ainsi plus près de la surface cérébrale.

Dans le laboratoire de Marseille, les seuls enfants, pour lesquels existaient des rythmes alpha et bêta excédant 300 microvolts, étaient sévèrement hydrocéphaliques et ils avaient un manteau cortical plus fin et lisse.

Le degré des anomalies à l'EEG peut être rattaché au degré d'organisation géométrique des cellules pyramidales.

D'autres hypothèses ont été émises par Ferris en 1977 et Ichikawa en 1981 (23) (34). Pour eux, les anomalies seraient dues à une désenffération des neurones corticaux et à la dénervation résultante.

### 3. Rôle du scanner (TDM)

Grâce à cette technique, on peut affirmer le diagnostic. Ainsi on pourra voir :

- l'aspect lisse de la surface cérébrale et le défaut de développement des opercules.
- L'épaisseur excessive du cortex cérébral dont la densité contraste avec la densité oedémateuse de la substance blanche atrophique.
- La verticalisation de la vallée sylvienne dont la dépression peu profonde sépare de chaque côté les lobes frontaux et temporaux hypoplasiques.
- Les espaces péri-duraux et la vallée sylvienne sont élargis. Il peut s'y associer une agénésie du corps calleux (56). Il est possible de voir dans la région de celui-ci de petites calcifications.

Dans les formes moins complètes, les sillons sont peu nombreux et les gyries élargies.

A noter que Toro Sora, en 1978, pensait que la surveillance d'une grossesse, pour une famille chez qui il existait un cas de lissencéphalie, était théoriquement possible par scanner (45). Mais nous n'avons pas retrouvé dans notre étude d'autres auteurs ou de recherches allant dans ce sens.

### 4. Autres examens

L'échographie peut déceler l'anomalie des sillons (31). Mais cet examen ne semble pas être d'une utilisation usuelle dans le diagnostic de lissencéphalie.

La résonance magnétique nucléaire (IRM) montre mieux que le scanner les anomalies des sillons et l'épaisseur excessive du cortex.

Enfin la lissencéphalie peut être visualisée à l'angiographie.

## VII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il se pose avec les autres lissencéphalies dont certaines ne sont pas nettement définies.

## VIII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

### 1. Miller Dieker

C'est seulement dans les cas de syndrome de Miller Dieker que les anomalies chromosomiques ont été mises en évidence.

.Ainsi en 1987, Gouttière publie un article au sujet d'une observation familiale. Il s'agissait de deux enfants d'une même famille présentant la dysmorphie caractéristique du syndrome de Miller Dieker avec lissencéphalie.

Chez le petit garçon, le caryotype n'était pas réalisé. Par contre, il était recherché chez la petite fille où on retrouvait une translocation 15-17 sous forme déséquilibrée avec délétion de la bande 13 du chromosome 17 et trisomie pour la bande q 26 du chromosome 15.

Chez le père, on décelait une translocation 15-17 mais sous une forme équilibrée.

Des anomalies du chromosome 17 (monosomie 17p13 et chromosome 17 en anneau) avaient déjà été signalées dans plusieurs cas du syndrome de Miller Dieker.

Dobbyn and al avaient répertorié treize observations de MSD associées à des anomalies du chromosome 17, qu'ils s'agissent de chromosomes en anneaux, de délétion partielle ou de translocation déséquilibrée (8) (14) (26).

Une quatorzième observation avec une délétion 17p13 a été rapportée par Ketterem and al (38).

Il existe cependant plusieurs cas de syndrome de Miller Dieker sans anomalie caryotypique décelée (36) (15) (35) (76) (02).

Seuls cinq de ces cas ont été étudiés d'une façon satisfaisante (les autres ne l'étaient pas par marquage de haute résolution).

Parmi ceux-ci, deux présentaient un syndrome de Miller Dieker typique, l'hypothèse la plus satisfaisante, d'après Gouttière et al (31), serait une délétion inframicroscopique.

L'anomalie sur le chromosome 17 peut survenir soit de novo, soit par malségrégation d'une translocation parentale (56).

Dans toutes les fratries comportant plusieurs enfants atteints et convenablement étudiées du point de vue cytogénétique, l'existence d'une translocation équilibrée chez l'un des parents a été mis en évidence.

Ainsi un malade qui présente un syndrome de Miller Dieker, avec une anomalie du chromosome 17 et dont les deux parents ont des caryotypes normaux, a toutes les chances de représenter un cas sporadique avec un risque de récurrence négligeable.

Si au contraire, une translocation équilibrée impliquant le chromosome 17 est présente chez l'un des parents, les risques de récurrence sont élevés (cinquante pour cent). En raison des implications pour le conseil génétique, il est essentiel que le caryotype des membres de la famille soit étudié de façon détaillée.

Le diagnostic anténatal (lors d'une grossesse ultérieure) est possible par étude du caryotype des cellules amniotiques ou de la biopsie du trophoblaste (l'indication étant fonction du caryotype des deux parents).

Actuellement, comme les aberrations chromosomiques ne sont pas retrouvées dans tous les cas de lissencéphalie, force est de conclure qu'il existe plusieurs étiologies (43).

Rappelons que de pareilles constatations ont également été faites pour d'autres syndromes malformatifs et en particulier pour le syndrome de Prader Willis, qui peut être parfois familial et dans lequel une anomalie du chromosome 15 a été retrouvée chez environ cinquante pour cent des sujets atteints (43).

## 2. Syndrome de Norman Roberts

Dans ce syndrome, l'étude chromosomique n'a pas révélé d'anomalie. Une étiologie autosomique récessive est évoquée.

## 3. La lissencéphalie isolée

Les anomalies communes semblent être dues à la lissencéphalie et non à une malformation complexe.

Ainsi, la microcéphalie serait secondaire à une diminution du poids du cerveau lissencéphalique.

Les fosses temporales proviendraient de la diminution des lobes frontaux et temporaux.

Le front haut reflèterait la forme du cerveau lissencéphalique : les lobes frontaux sont étroits et la région pariéto-occipitale est plus large. L'apparence du front étant en plus renforcée par le creux temporal.

Le retard mental profond et les autres anomalies neurologiques sont dues à l'étendue et à la sévérité de la malformation cérébrale.

Ces cas de lissencéphalie isolée représenteraient une série résultant d'une simple anomalie morphogénétique et pourraient être désignée comme "séquence" (une suite) (69).

Les anomalies responsables de cette forme de lissencéphalie sont inconnues. Cependant, dans l'étude de William (81), l'histoire d'une atteinte virale chez deux mères sur quatre, et l'atteinte virale avec saignement prolongé chez une mère aux environs des trois mois de grossesse suggèrent que des facteurs extérieurs touchant le fœtus à ce moment là pourraient en être la cause.

#### 4. Conclusion

D'après William et al, et jusqu'à ce qu'une plus grande expérience existe (surtout pour le Norman Roberts), les parents d'un enfant lissencéphalique type I sans MSD, avec des chromosomes normaux ont un risque de récurrence de vingt-cinq pour cent.

S'il existe une infection virale maternelle, ou tout autre anomalie avant le troisième/quatrième mois de la vie foetale, ou si l'agyrie est inégale, les risques de récurrence seraient probablement plus faibles (81).

Une reconnaissance plus facile des cas d'agyrie, grâce à la clinique, l'EEG, le TDM et l'IRM, devrait par une enquête épidémiologique permettre de mieux appréhender le problème de l'étiologie et de l'information génétique à fournir aux parents.

- LA LISSENCEPHALIE TYPE II -

La Lissencéphalie type Walker ou H.A.R.D. + - E Syndrome, ou syndrome de Warburg ou syndrome de Walker Warburg.

Ce syndrome a été rapporté pour la première fois en 1942 par Walker (10) (33).

#### I. DESCRIPTION ANATOMIQUE ET PATHOLOGIQUE

Il existe quatre caractéristiques macroscopiques (figure 21) essentielles :

- un aspect épaissi et glacé des méninges,
- une absence totale de sillons et circonvolutions télencéphaliques,
- une hydrocéphalie quadriventriculaire,
- une absence de vermis.

L'examen microscopique confirme que les méninges sont épaissies et obstruées par du tissu conjonctivo-vasculaire ; il est vraisemblable qu'il s'agit là de la cause de l'hydrocéphalie. Les méninges sont, par ailleurs, fusionnées au cerveau.

L'hydrocéphalie va être à son tour responsable de l'absence de développement du vermis, suivant un processus qui a été évoqué par Brodal (33) chez une souris hydrocéphalique mutante et démontré par Evrard et Gaviness chez l'homme (20).

La cytoarchitectomie corticale est profondément bouleversée et aucune organisation radiaire ou tangentielle n'est nettement reconnaissable. La disposition des neurones dans le cortex est tout à fait différente de ce que l'on observe dans la lissencéphalie de type I (56) (figure 22).

Le cortex est disséqué, en masse allongée où les neurones sont arrangés de façon irrégulière, par de multiples faisceaux de fibres dans lesquels se distinguent souvent du tissu glial et de volumineux vaisseaux disposés de manière anarchique.

Plus profondément dans la substance blanche, existent des masses de neurones manifestement hétérotopiques, indiquant par là que le processus pathologique a été actif avant le début du cinquième mois.

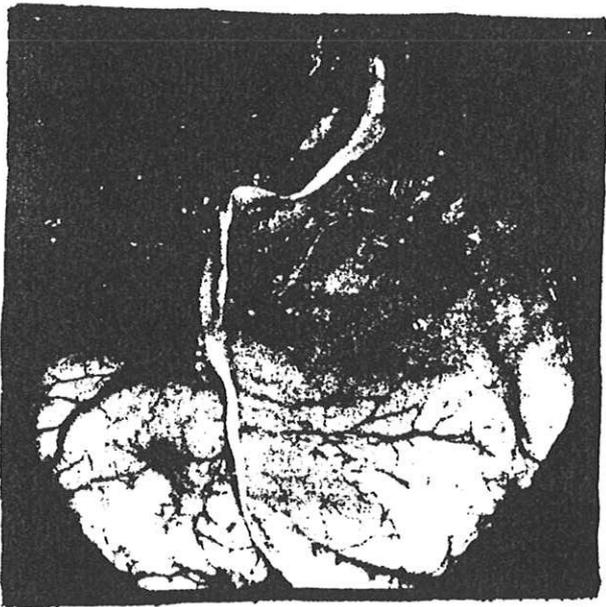


FIGURE 21  
Aspect macroscopique

Cervelet :  
aspect microgyrique avec  
enfouissement de nombreuses  
circonvolutions réalisant parfois  
un aspect en cocarde.

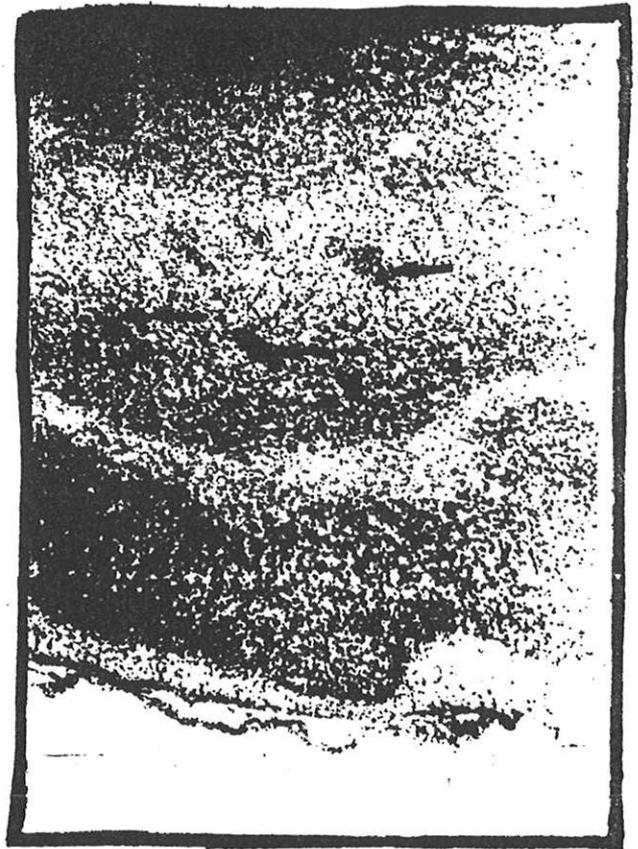


FIGURE 22  
Cortex en quatre couches avec une  
zone acellulaire médiocorticale et  
hétérotopie sous corticale



FIGURE 23

D'autres lésions, constamment associées aux anomalies néocorticales, démontrent à la fois la diffusion du processus et son extension dans le temps. Il s'agit de :

- la microgyrie cérébelleuse caractérisée par une désorganisation des lamelles, avec persistance de la disposition relative des éléments neuronaux dans le cortex cérébelleux. Cette anomalie post-migratoire se déroule de la vingtième à la vingt-quatrième semaine (figure 23).
- la persistance du corpus ponto-bulbaire, composé de cellules qui migrent de la lèvre rhombique entre la dixième et vingtième semaine pour former les noyaux profonds du pont et les olives inférieures.
- l'existence de lésions rétiniennes diverses (figure 24, 25, 26). On peut citer une dysplasie rétinienne, une persistance du vitré primitif, des décollements de rétine, des anomalies de la chambre antérieure, une microphthalmie, des colobomes, des opacités cornéennes. L'ensemble de ces lésions date environ du cinquième-sixième mois de la vie intra-utérine.

## II. SIGNES CLINIQUES.

Il s'agit d'enfants nés en général à terme, après une grossesse normale (82), (4), (9). Une des caractéristiques la plus remarquable de cette malformation cérébrale, qui est souvent rapidement létale, est son caractère fréquemment familial (12). Dans les cas rapportés jusqu'ici, le taux de récurrence intra-familial dépasse cinquante pour cent (82).

Cliniquement, l'anomalie est décelable du vivant du patient, du fait de l'association caractéristique :

- hydrocéphalie avec augmentation du périmètre crânien
- anomalies oculaires
- agénésie vermienne, parfois accompagnée d'un ventriculoméningocèle

### Signes majeurs constants :

- agyrie ou lissencéphalie
- hydrocéphalie
- dysplasie rétinienne
- microgyrie cérébelleuse et absence de vermis
- dysfonctionnement neurologique grave.

### Signes majeurs inconstants :

- encéphalo-méningocèle occipital : cinquante pour cent
- microphthalmie : cinquante pour cent
- biphthalmie
- persistance du vitré primitif : cinquante pour cent
- leucomes cornéens avec dysgénésie de la chambre antérieure (syndrome de Peters : non disjonction du cristallin)
- immaturité de l'angle
- cataracte (liée en fait le plus souvent à d'autres malformations camérulaires ou rétino-vitréennes).

*Syndrome de Walker-Warburg*

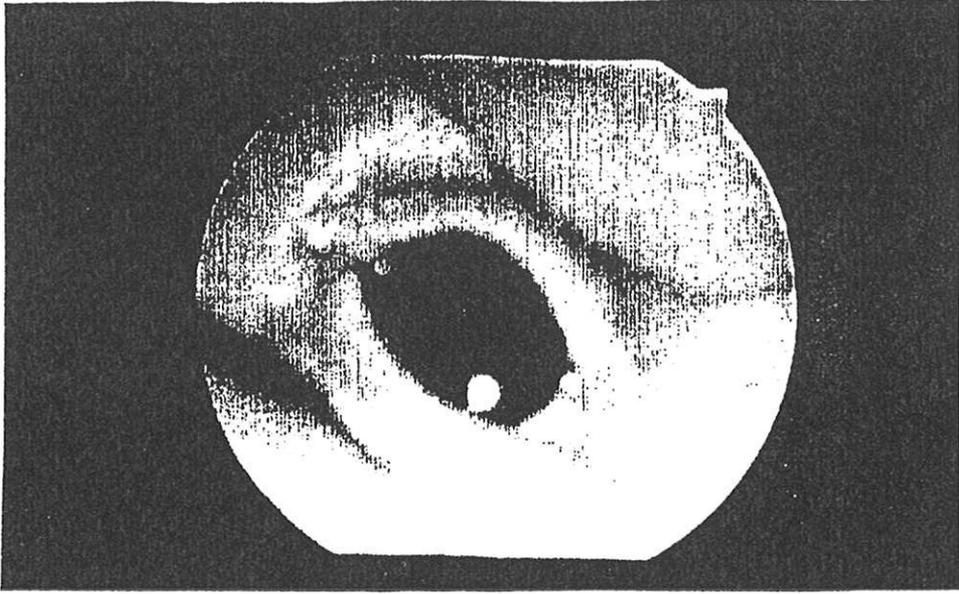


Fig. 2. Oeil droit : persistance du vitrè primitif (PVP) subtotale.

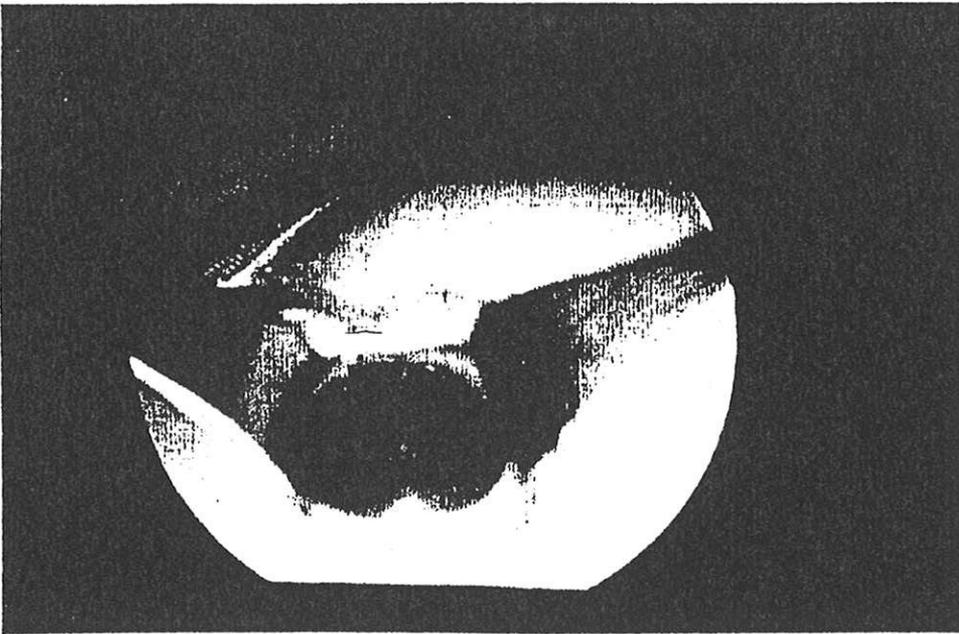


Fig. 3. Oeil gauche : PVP partielle avec persistance hyaloïde.

Syréchie chorioretiniennes

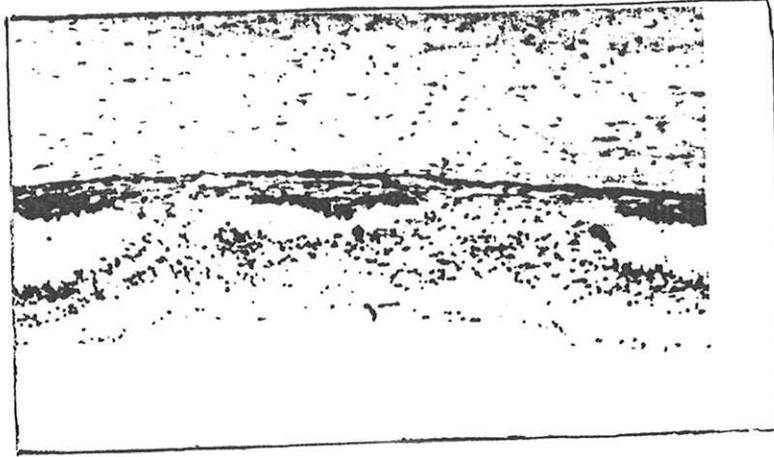
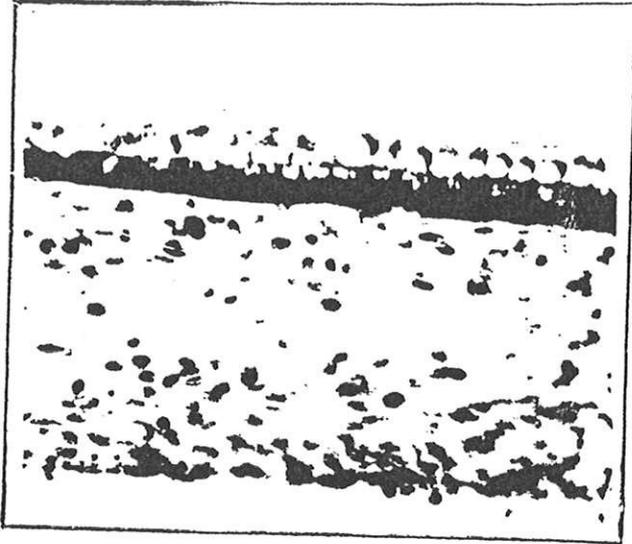


FIGURE 25

déplacement antérieur de l'ora serrata  
bride vitrénne plissant la cornée.

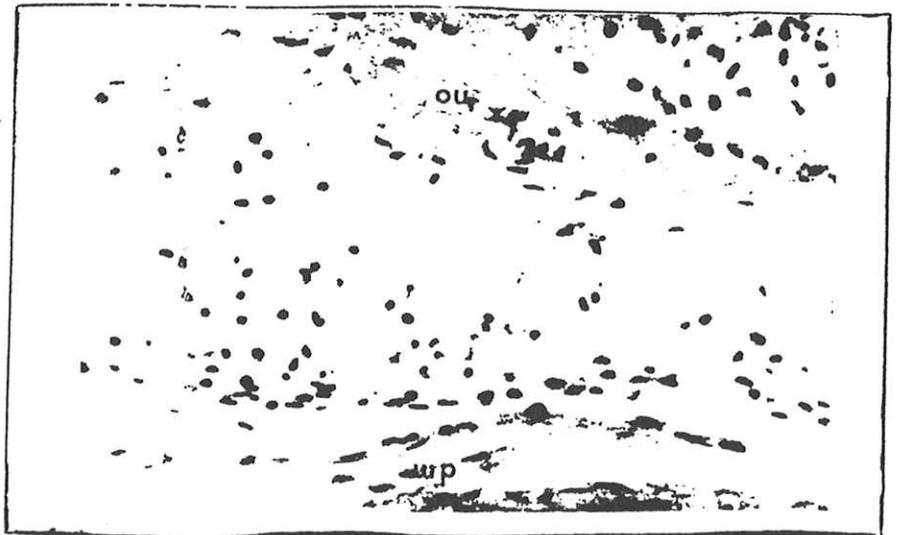




absence de pigmentation  
du feuillet postérieur de l'iris.

FIGURE 26

infiltrat inflammatoire  
dans les méninges optiques.



Dans quelques cas, il a été également signalé une atrophie du nerf optique (voire même une aplasie totale (43)), et des colobomes postérieurs.

Signes associés :

- cryptorchidie - petit pénis
- pieds bots
- fistule rectopérinéale
- syndrome de la jonction urinaire.

Les convulsions sont rares et, en général, il n'y a pas de dysmorphie faciale ou viscérale.

L'association de signes cérébraux et oculaires majeurs (en l'absence d'infection foeto-maternelle rubéolique, toxoplasmique ou cytomégalique) doit faire évoquer le syndrome de Warburg.

Bordarier et al dressèrent en 1984 une liste de critères pour le diagnostic du syndrome de Warburg :

- hydrocéphalie congénitale ou dilatation ventriculaire
- atteinte neurologique sévère
- anomalie oculaire avec atteinte des chambres antérieures ou postérieures, opacité centrale rétinienne.

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. échographie transfontanelle :

Elle met en évidence une dilatation quadrivertriculaire. La dilatation du quatrième ventricule, dans la fosse postérieure, réalise l'anomalie de Dandy-Walker.

2. Scanner :

L'hydrocéphalie rend difficile la détection de la lissencéphalie car le manteau cérébral s'applique alors étroitement sur la voûte crânienne.

On recherche l'absence ou l'hypoplasie du vermis cérébelleux, la microgyrie des lobes (anomalies constantes), le méningoencéphalocèle, et éventuellement l'anomalie de Dandy-Walker.

#### IV. Diagnostic différentiel :

- Lissencéphalie type I : les différences entre les deux classes sont importantes. Dans la maladie de Walkerg, la tête et le cerveau sont beaucoup plus larges. Ce dernier est globalement agyrique, avec une surface légèrement grêlée ou verruqueuse. La section coronale montre une très épaisse "gliose vasculaire" recouvrant les hémisphères. La substance blanche est oedématisée et myélinisée de manière hétérogène (81).
- Embryofoetopathie lésant le pôle céphalique : rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus
- Syndrome de Mecker-Grüber (méningoencéphalocèle occipitale, reins polykystiques, polydactylie, fente labiale et/ou palatine, dysmorphie faciale)
- Syndrome de Smith Lemli-Opitz (encéphalocèle, microphthalmie, fente palatine, ambiguïté sexuelle)
- Aberration chromosomique avec anomalies cérébrales et oculaires : triploïdie, trisomie 18, trisomie 13.,

L'association d'un syndrome cérébro-oculaire de type Warburg à une dystrophie musculaire congénitale est rare et pose surtout un problème nosologique avec la maladie de Fukuyama.

Celle-ci se rencontre au Japon ; les anomalies oculaires sont rares, son évolution est très lente (certains malades atteignent l'âge adulte), et l'hydrocéphalie est absente (64).

Le syndrome muscle-oeil-cerveau, décrit par Santavuori chez les Finlandais d'âges divers, comporte un large éventail d'anomalies.

D'autres syndromes cérébro-oculaires avec dystrophie musculaire congénitale ont été décrits (54), (25), (73).

Selon Pavone et al, on peut individualiser un syndrome cérébro-oculo-myopathique qui pourrait être trois variantes d'une seule et même maladie :

- l'une affectant le cerveau et l'oeil (la maladie de Warburg),
- la seconde affectant le cerveau et le muscle (le syndrome de Fukuyama),
- la troisième affectant le cerveau, l'oeil et le muscle (le syndrome de Santavuori).

## V. ETIOLOGIE

La discussion étiologique repose, d'une part sur les constatations neuropathologiques, d'autre par sur les résultats de l'anamnèse familiale.

La conclusion qui peut être tirée de l'analyse morphologique est que la malformation est liée à un facteur extrinsèque dont l'action s'exerce sur une longue période (environ entre le quatrième et le sixième mois de la vie foetale) et dont la cible essentielle semble être les vaisseaux et le tissu méningé (42).

Au niveau cérébral, les hétérotopies traduisent un trouble de la migration des neurones datant de la douzième à la quatorzième semaine, alors que la microgyrie cérébelleuse correspond à une lésion post-migratoire du sixième au septième mois (48). Selon l'expression d'Evrard, cette maladie a un caractère "protracté", c'est à dire que sa constitution s'étale sur une longue période (21).

L'ensemble des lésions pourrait être le résultat :

- soit d'une perturbation métabolique (on sait en effet que le syndrome de Zellweger provoque des troubles de la migration avec des lésions oculaires et que certaines maladies métaboliques, en particulier la maladie de Menkes, donnent lieu à des lésions vasculaires)
- soit plutôt d'un processus infectieux méningo-vasculaire (9), (22), (42).

En raison de son caractère familial, on a évoqué à l'origine de ce syndrome une tare récessive autosomique (responsable d'une anomalie métabolique). Mais William et al font remarquer que si on considère l'ensemble des cas connus, le taux de récurrence familial est de cinquante pour cent (c'est à dire nettement supérieur à celui auquel on pourrait s'attendre en cas de maladie récessive autosomique).

Ainsi, d'après Chao Chan (9) et Lyon (22), l'hypothèse d'une affection virale apparaît la plus vraisemblable (bien qu'on puisse s'étonner de la quasi-identité des lésions d'un cas à l'autre dans cette hypothèse (43)).

On sait qu'un virus, le CMV, peut infecter successivement deux enfants d'une même fratrie et également que certains virus chez l'homme (le CMV en particulier (47)) et certains virus expérimentaux sont capables de donner lieu à des troubles circulatoires ou à des angéites. Il a été démontré que le virus de l'hépatite chez la Souris (MHV 3) pourrait provoquer des vascularites thrombosantes cérébrales.

## VI. EVOLUTION

L'affection est en général mortelle dans la période néonatale, ou les premiers mois (durée moyenne de survie : trois mois).

Si le malade vit quelques mois, on voit se développer une spasticité et un retard psycho-moteur profond.

## VII . TRAITEMENT

Il reste symptomatique.

Il n'y a pas de dépistage ante-natal, si ce n'est celui de l'hydrocéphalie et des autres anomalies cérébrales par échographie foetale.

- L A L I S S E N C E P H A L I E T Y P E I I I -

## I. HISTORIQUE

En 1971, New et al ont décrit un syndrome associant un retard sévère de la croissance intra-utérine à de multiples anomalies congénitales (52).

Un an plus tard, Laxova et al ont rapporté les mêmes anomalies (40).

Seize cas ont été décrits jusqu'en 1988 (74).

## II. HISTOLOGIE ET ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les atteintes du système nerveux central sont sévères et sont obligatoires.

En fait, presque tous les enfants présentant ce syndrome ont une microcéphalie sévère et une lissencéphalie. Seules quelques zones du cerveau possèdent des gyries nettement visibles, peu profondes et dispersées irrégulièrement.

La surface cérébrale apparaît comme granulaire (72). Dans beaucoup de cas, le corps calleux est absent.

Le cervelet est habituellement sévèrement hypoplasique. Muller, en 1983, a observé l'absence de cellule de Purkinge (51). Les ventricules latéraux sont dilatés, en particulier au niveau des cornes postérieures.

Dans quelques observations, on remarque une aplasie des structures olfactives et optiques. Une hypoplasie du cordon médullaire est possible. Habituellement, les formations de l'hippocampe ne sont pas retrouvées.

Les études histologiques montrent une diminution de l'épaisseur du cortex cérébral.

Chez les enfants nés à terme, les neurones de la surface cérébrale sont immatures, hyperchromiques et possèdent une structure feuilletée. Trois à six couches de neurones sont retrouvées dans le manteau cérébral.

On rencontre un nombre considérable de neurones immatures et d'éléments gliaux dans la région subépendymaire.

Les principaux mécanismes responsables de la lissencéphalie, associée à la microcéphalie, sont le défaut de prolifération cellulaire et l'arrêt de migration neuronale.

Ainsi, l'arrangement structural du cerveau dans le New Laxova Syndrome correspond à celui d'un fœtus au troisième - quatrième mois de la vie intra-utérine (72) (par exemple, l'olive inférieure et les noyaux dentés existent sous une forme correspondant aux troisième et quatrième mois de la grossesse) (61).

### III. CLINIQUE ET CARACTERISTIQUES DU NEW LAXOVA SYNDROME

Le New Laxova Syndrome est une atteinte rare et mortelle, avec un important retard de croissance intra-utérine. On retrouve :

#### au niveau du cerveau :

- microcéphalie
- Lissencéphalie
- Aplasie du corps calleux (fréquent)
- hypoplasie cérébelleuse (fréquent).

Par ailleurs, des kystes peuvent se développer dans n'importe quelle partie du cerveau.

#### au niveau de la face :

- inclinaison du front
- hypertélorisme
- arête nasale large et aplatie
- implantation basse des oreilles
- petits yeux.

Le cou est généralement court.

On va retrouver dans moins de cinquante pour cent des cas une ichtyose : celle-ci donne un aspect de peau écaillée (66), (19). Dans presque tous les cas, il existe un oedème (variable). Il représente un important signe diagnostic.

Les études histologiques de la peau montrent un excès de tissu adipeux sous-cutané et un excès de tissu conjonctif myxoédémateux (19), (58).

Les tissus graisseux peuvent être dûs à une dégénérescence graisseuse des muscles, mais cela n'exclut pas un déficit du métabolisme des graisses (67).

La présence du tissu conjonctif myxoédémateux n'est pas rare, celle-ci doit être recherchée chez tous les patients susceptibles d'avoir ce syndrome.

D'autres anomalies sont fréquemment retrouvées :

- contractures en flexion
- syndactylie des mains et/ou des orteils
- voute plantaire basculée
- hypoplasie des organes génitaux externe
- hypoplasie du poumon
- membres courts
- os peu minéralisés
- absence de cheveux.

Il est à noter qu'il a été publié un cas de New Laxova Syndrome avec une grosse tête et une hydroencéphalie (58).

#### IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET CRITERE DIAGNOSTIC

Actuellement se pose le problème du Syndrome Cérébro-Oculo-Facial (C.O.F.S.).

Pour certains, ce syndrome correspond à la même atteinte que le New Laxova Syndrome (55), (59).

Winter et al pensent, eux, que ce syndrome est différent (83). Ils ont souligné l'importance de trouver un marqueur biochimique, ce qui permettrait de bien différencier ces deux syndromes.

Cependant, en attendant qu'il soit décelé, Fitch et al estiment qu'il existe une autre approche pour distinguer ces deux syndromes. Ainsi, il faudrait séparer :

- d'une part les anomalies dysmorphogénétiques, semblant dues principalement au retard de croissance
- et d'autre part les anomalies "morphogénésis".

La petite taille, la micrognathie, les oreilles basses et l'hypertélorisme sont peu spécifiques.

La recherche de l'ichtyose, l'oedème, les membres "enflés", la scoliose sont des éléments permettant de distinguer ce syndrome des autres. Le C.O.F.S. n'inclut pas l'ichtyose, ni l'oedème apparent, ni le gonflement sous-cutané ou la syndactylie (cette syndactylie est dans le New Laxova Syndrome le résultat de l'oedème qui s'étend entre les doigts).

L'ichtyose lamellaire existe dans un syndrome décrit par Lowry et al en 1985 (41) (syndrome associant contractures congénitales et hyperkeratose) mais dans celui-ci, il n'existe pas de malformation cérébrale.

D'après Fitch et al (24), la mortalité périnatale, le retard sévère de croissance intra-utérine, la microcéphalie avec le développement anormal du cerveau, le sévère lympoedème et l'ichtyose sont des anomalies spécifiques du New Laxova Syndrome.

## V. SIGNES RADIOGRAPHIQUES ET ECHOGRAPHIQUES

Il n'existe pas de signes radiologiques spécifiques du New Laxova Syndrome.

Par contre, le développement anormal de la tête, associé à un sévère retard de croissance, à un polydramnios, et à une épaisseur anormale de la peau pourraient être des éléments d'un diagnostic échographique prénatal dans une grossesse à risque.

## VI. ETIOLOGIE

Dix-huit cas de New Laxova Syndrome ont été diagnostiqués jusqu'en 1988. Il s'agit aussi bien de cas familiaux que de cas sporadiques.

Il semblerait qu'il puisse s'agir d'une atteinte autosomique récessive.

- D I S C U S S I O N   D E S   D E U X   C A S   C L I N I Q U E S   -

## I. DISCUSSION DU CAS DE SEBASTIEN

La première remarque que nous pouvons faire, c'est qu'il s'agit d'une grossesse gemellaire avec perte d'un des deux embryons au cours du premier trimestre. La grossesse du deuxième embryon va à son terme (ce qui est le cas le plus fréquent dans la littérature).

Il n'existe pas d'hydramnios (cinquante pour cent des cas de lissencéphalie type I).

.A la naissance, il présente un périmètre crânien anormalement faible, puisqu'il est de trente et un centimètres pour une taille de quarante neuf centimètres. Ce périmètre va rester faible par rapport à l'âge, ainsi il est de -02 DS à l'âge de deux ans (ceci ne nous permet pas de parler de microcéphalie car par définition, la microcéphalie correspond à une déviation de -3 DS)

Le développement psychomoteur va être normal, semble-t-il, jusqu'à l'âge de quatre mois.

A partir de cette date, Le médecin traitant constate un net ralentissement dans le développement psychomoteur de Sébastien.

Très souvent, nous l'avons vu dans la littérature, les anomalies psychomotrices sont décelables beaucoup plus tôt, mais notre cas ne doit pas être une exception puisque Gastant en 1987 (28) signale que tout arrêt de développement d'un nourrisson doit faire évoquer une lissencéphalie.

Il n'existe pas de dysmorphie faciale comme il en apparaît dans le syndrome de Miller Dieker ou dans le syndrome de Norman Roberts ou dans le New Laxova Syndrome.

Du point de vue neurologique, l'enfant présente une nette hypotonie qui va rester constante. Dans le syndrome de Miller Dieker (MSD) et la lissencéphalie isolée, l'hypotonie est fréquemment suivie d'une hypertonie.

Il existe par ailleurs de gros troubles de la motricité : l'enfant ne marche pas, il présente d'importants problèmes d'équilibre, le quatre pattes et le retournement sont impossibles.

De gros problèmes de convulsions existent dans le cas de Sébastien (ces convulsions sont fréquentes dans le MSD).

L'alimentation reste mixée. Ces troubles de l'alimentation se retrouvent souvent dans le MSD, la lissencéphalie isolée et le syndrome de Norman Roberts.

Seule la propreté sphinctérienne anale existe.

Enfin, de graves troubles oculaires (exophorie, mydriase bilatérale et vision périphérique) sont apparents.

On doit souligner l'âge de survie puisque Sébastien est âgé actuellement de six ans. L'âge de décès le plus tardif pour le MSD est de quatre ans (décès habituel avant l'âge de deux ans). Le syndrome de Walker Warburg est rapidement léthal. Seule, la lissencéphalie isolée autorise une survie plus importante.

L'E.E.G. de vingt-trois mois va nous orienter dans le sens de la lissencéphalie (d'après la littérature, cet E.E.G. est évocateur dans les deux premières années, de manière assez sûr).

Le scanner fait évoquer tout d'abord une atrophie cérébrale, qui ne sera pas retrouvée lors d'un deuxième examen.

Seule l'I.R.M. va réussir à confirmer le diagnostic en montrant une pachygyrie intéressant l'ensemble du cortex (et non une agyrie). Les cornes ventriculaires sont légèrement augmentées de volume. Nous ne retrouvons pas d'élargissement de la vallée sylvienne ou d'anomalie du corps calleux.

## II. DISCUSSION DU CAS DU JEUNE DAVID

Dans l'histoire du jeune David, nous remarquons la survenue d'une fissure de la poche des eaux au sixième mois de la grossesse.

Cette fissuration ne peut être, d'après nous, responsable de cette lissencéphalie puisque l'arrêt de la migration neuronale, responsable de la lissencéphalie, se situerait dans le quatrième mois (68).

Comme dans le cas du jeune Sébastien, il n'existe pas d'hydramnios; David va naître prématurément à la trente-cinquième semaine.

A la naissance, le périmètre crânien est faible (par rapport à la taille) (32 cms), et il va le rester, puisqu'à l'âge de deux ans, il est alors de 45 cms (-2 DS). Le poids de naissance n'est pas important mais David est prématuré.

Il n'existe pas de dysmorphie faciale, hormis un rétrognatisme et un hypertélorisme.

David présente par ailleurs un gros retard sur le plan du développement psychomoteur ; ainsi au bilan de quatre mois, il ne sourit ni ne suit du regard ; à deux ans, le déficit reste très élevé : David ne tient pas assis, ne tient pas sa tête, ne réagit pas au bruit.

Comme pour Sébastien, il existe des problèmes de déglutition, ce qui va nécessiter une alimentation mixée (les troubles de la déglutition sont responsables d'une mortalité importante, notamment pour le MSD).

David va présenter une hypsarythmie, qui va nécessiter un traitement par Dépakine et Hydrocortisone (Ces convulsions sont fréquentes et souvent dramatiques dans la lissencéphalie) ; Dans le cas de David, un équilibre sera facilement obtenu par un traitement utilisant seulement la Dépakine.

Comme pour Sébastien, l'âge de survie est important (cinq ans actuellement).

Pour le diagnostic, l'E.E.G. va nous orienter et le scanner confirmer la lissencéphalie (ce qui est le cas le plus fréquent dans la littérature). On note que le scanner va nous permettre d'affirmer l'agénésie du corps calleux (cette agénésie du corps calleux a été décrite dans la littérature, mais elle n'est pas constante dans la lissencéphalie).

On peut remarquer un problème de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien avec une hormone thyroïdienne (TSH) élevée pour une T4 normale. Le test à la TRH se révélant satisfaisant. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien dans les cas de lissencéphalie. En ce qui concerne David, cette perturbation joue un rôle mineur, et n'a pas nécessité de traitement.

Il est à noter, qu'à l'âge de cinq ans, le jeune David a commencé à présenter des problèmes de rétraction, ceci nécessitant une kinésithérapie.

### III. CONCLUSION DES CAS DE SEBASTIEN ET DAVID

Du cas de Sébastien, nous pouvons dire qu'il s'agit d'une pachygyrie intéressant l'ensemble du cerveau, alors que pour le cas du jeune David, il semble coexister zones d'agyrie et de pachygyrie. Nous avons vu que ces deux termes ont été souvent rapprochés, la différence étant que la gyration est encore présente de manière incomplète et anormale pour la pachygyrie.

Le terme de lissencéphalie a été utilisé car les critères pour différencier agyrie et pachygyrie sont non clairs (85). Le cerveau peut être en effet globalement agyrique, globalement pachygyrique ou peut associer agyrie et pachygyrie.

Nous avons essayé de faire rentrer dans la classification nos deux cas. Nous pensons :

- qu'il ne peut s'agir du syndrome de Miller Dieker (pas de physionomie faciale caractéristique et survie supérieure à quatre ans).
- qu'il ne peut s'agir du syndrome de Norman Roberts (physionomie faciale non caractéristique, par ailleurs, il n'y a pas d'agyrie complète).
- Il ne peut s'agir du syndrome HARD+-E : celui-ci est rapidement léthal et il existe une hydrocéphalie constante, ainsi qu'une microgyrie cérébelleuse. Dans le cas de Sébastien, il existe de gros problèmes oculaires, mais les anomalies ne sont pas celles du Syndrome de Walker-Warburg.
- il ne peut s'agir non plus d'une lissencéphalie type III (absence de mortalité néonatale, d'ichtyose ou d'oedème)

Nous pensons que les jeunes David et Sébastien rentrent dans le cadre de ce que William et al ont défini comme lissencéphalie isolée (lissencéphalie type I)

Cette classe regroupe des cas très hétérogènes, et seul ce groupe semble autoriser une survie aussi prolongée.

Cette lissencéphalie isolée regroupe des cas atypiques, mal définis, qui pourront plus tard, à la faveur des progrès que réaliseront la recherche :

- soit correspondre à un groupe répondant à des critères bien définis,
- soit rentrer dans les autres groupes (dont ils pourraient représenter des cas moins gravement atteints )

Dans le cas de Sébastien, l'histoire de la grossesse, avec perte d'un des deux embryons, pourrait être en faveur d'une atteinte virale, hypothèse envisagée dans le cas de la lissencéphalie isolée.

Pour David, nous n'avons pas retrouvé d'évènement dans la grossesse pouvant expliquer l'étiologie de cette lissencéphalie.

Par ailleurs, nous ne pouvons être que très réservé sur le pronostic fonctionnel des jeunes Sébastien et David.

En effet, le niveau de compréhension reste très faible et l'autonomie est très limitée.

Dans le cas de Sébastien, Il est inquiétant de constater une surcharge pondérale, alors que les rétractions des membres inférieurs, sont des éléments péjoratifs sur le pronostic fonctionnel.

- C O N C L U S I O N -

La lissencéphalie est une entité qui regroupe plusieurs syndromes.

Un essai de classification a été réalisé par William et Dobbys en 1984. Cette classification n'a pas été remise en cause jusqu'à ce jour.

Elle permet de distinguer trois grands groupes de lissencéphalie. Le troisième groupe juste évoqué par William en 1984, a fait l'objet de publications nombreuses ces dernières années, venant confirmer ainsi un peu plus l'existence de cette lissencéphalie type III.

De très nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de cette lissencéphalie, mais nous pouvons dire qu'il est pratiquement certain que de nombreux autres progrès vont être réalisés dans les années qui vont suivre.

La recherche sur la lissencéphalie, ne correspond pas à de la recherche à visée purement scientifique, puisqu'elle permet, et permettra encore mieux, nous l'espérons, de donner des conseils génétiques fiables à des familles confrontées à ce douloureux problème.

La classification de ces lissencéphalies n'est pas simplement un problème nosologique, puisque celle-ci aide au conseil génétique. Par ailleurs, la recherche ne se contente pas d'un travail de prévention sur les grossesses ultérieures puisque la recherche de l'étiologie peut faire espérer une prévention primaire (étiologie virale évoquée dans la lissencéphalie type II et la lissencéphalie isolée).

La lissencéphalie est une entité beaucoup moins rare qu'on pouvait le penser, et l'arrivée des nouvelles techniques d'imagerie a permis et permet de diagnostiquer de nombreux nouveaux cas.

L'étude comparée de tous ces cas devrait permettre dans les années à venir d'accéder à une meilleure connaissance de cette lissencéphalie.

- B I B L I O G R A P H I E -

1. Alan R. Liss

Norman Roberts Syndrome

American journal of medical genetics, 1988, 28, 681-683

2. Alvarez L.A.; Yamando T.; Wong B et al

Miller Dieker syndrome : a disorder affecting specific pathways of neuron migration.

Neurology, 1986, 36, 489-493

3. Berry M.; Roger Aw.

The migration of neuroblasts in the développing cerebral cortex.

J. Anat., 1965, 99, 691-709

4. Bordarier C.; Aicardi J.; Gouttière F.

Congenital hydrocephalus and eyes abnormalities with severe developmental brain defects.

Warburg's syndrom

Ann. Neurol., 1984 ; 16 ; 60-65

5. Bordarier C.; Robain O.; Retorrlee Mo. et al

Invented neurons et agyria : a golgi study of a case with abnormal chromosome 17.

Hum. Genet, 1986 ; 73 ; 374-378

6. Brodal A.; Hauglie F.; Hansen E.

Congenital hydrocephalus with defective development of the cerebellar vermis (Dandy Walker Syndrom)

J. Neurol. neurosurg Psychiat ; 1959, 22, 99

7. Broderick K.; Oyer R.; Chatawni A.

New Laxova Syndrom : a case report

Americam Journal obstetric-gynecologique, 1988, 158 : 574-575.

8. Carpenter N.J.; Leichtman L.G.; Stampen S.

Infant with ring. A chromosome and unusual dermatoglyphic new syndrome  
J. Med. Genet, 1981 ; 18 ; 234-236

9. Chan CC. et al

Ocular cerebral malformation : a reappraisal of Walker's lissencephaly  
Arch. neurol ; 1980 ; 37, 104-108

10. Couture A.; Veyrac; Band C.

Les malformations congénitales : histoire naturelle.  
Diagnostic anténatal et devenir :1988.

11. Daube J.R.; Chou S.M.

Lissencéphaly : two cases  
Neurology (Minneapolis), 1966, 16 ; 179- 191

12. Demke J.; Czernobilsky B. ; Mundel G.

A familial syndrome of central nervous system and ocular  
malformations  
Clin. Genet. ; 1975 , 07 ; 01

13. Dieker H. ; Edwards R.H.; Zurhein G.

The lissencéphaly syndrome : Birth defects  
Original articles series , 1969 ; 05 ; 53 64

14. Dobbins W.B. ; Stratton R.F. et al

Miller Dieker syndrome : lissencéphaly and monosomy 17.P  
J.Ped, 1983 ; 102 - 552

15. Dobbins W.B.; Stratton R.F. ; Greenberg F.

Syndrome lissencéphaly : Miller Dieker and Norman Roberts Syndrom and  
isolated lissencéphaly.  
Am.J.med.genet. ; 1984, 18 ; 509 - 511

16. Dreffus - Brisac

Electronical studies of status epilepticus and convulsions in the new born.

Grune and Stratton, New York, 1964

17. Druckman R. ; Chao D. ; Alvord C.

A case of atonic cérébral diplegia with lissencephaly  
Neurology (minneapolis), 1959, 09, 806 - 814

18. Dulac O. ; Plouin P.; Perrule L. et al

Aspect électroencéphalographique de l'agyrie-pachygyrie classique  
Revue électroencéphalographique neurophysial ; 1983, 13, 232-239

19. Ejeckman G.; Wadhwa J.K.

New Laxova Syndrome report of two cases.  
Pediatric. Pathol ; 1986 ; 05, 295 - 306

20. Evrard Ph.; Gaviness

Extensive developmental defect associated with fosterier fossa  
ventriculocèle  
J. neuropathol. exp. neural., 1974 ; 33 ; 385

21. Evrard Ph.

Les malformations du système nerveux central.  
compte-rendu du meeting Monaco Paris Nestlé-Guigoz  
1982 ; 43-74

22. Evrard Ph. ; Ferniere G.; Gadineux J.F.

la naissance du cerveau  
exposition "l'homme transparent" Monciaux M. et Roger P. 1983.

23. Ferniss G.; Happel L.T.; Duncan

Cerebral cortical isolation in infant neuraxonal dystrophy  
Electroencephalography and clinical neurophysiology , 1977, 43,  
168-182

24. Fitch Na ; Presch L.

the New Laxova Syndrome : comments on syndrome identification  
American journal of medical genetics, 1982, 13, 445-452

25. Frédérico A.; Dotti M.T.; Malandrini A et al

Cerebral ocular dysplasia and muscular dystrophy : report of two  
cases  
Neuropediatrics, 1988, 19, 109-112

26. Garcia Ca. ; Dunn D. ; Trevor R.

The lissencephaly (agyria) syndrom in sibling computerized tomographic  
and neuropathologic findings.  
Arch. Neurol ; 1978 ; 35, 608-611.

27. Gastant H. ; Roger A. ; Regis H.

Sémiologie électrographique du syndrome de West.  
Encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie ou syndrome  
de West.  
1964 , Paris, Ed. Masson.

28. Gastant H. ; Pinsard N. ; Raybaud Ch. et al

Lissencephaly (agyria - pachygyria) clinical findings and serial EEG  
studies.  
Med.Child.Neurol. , 1987, 29, 167-180

29. Gilbert B.; De Lumley Woodyear L.; Boulesteix J.; Tapie Ph.

Intérêt de l'électroencéphalogramme dans le diagnostic d'une  
lissencéphalie.  
Arch. Fr. Pediatr., 1987, 44, 889-892

30. Gouttière F.; Aicardi J.

Spasmes en flexion et agyrie cérébrale  
Cah. épilepsie, 1971, 43, 105-112

31. Gouttiere F. et al

Arch. Fr. Pediatr., 1987, 44, 501-504

32. Harris et Pampliglione

EEG et Histopathology of eleven children with infantile spasms.  
Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1962, 14, 283.

33. Homan R.W. et Jones M.G.

Alpha pattern coma in a two month old child  
Ann. Neurol. ; 1981, 09, 611-613

34. Ichikawa T.; Maviami E ; Gastant H.

Une variante exceptionnelle du rythme alpha  
Revue d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique :  
1985, 14, 319-322

35. Jellinger K.; Rett A.

Agyria - pachygyria (lissencéphaly syndrom)  
Neuropédiatrie, 1976, 07, 66-91

36. Jones K.L.; Gilbert E.F.; Kaveggia E.G.

The Miller Dieker Syndrome  
Pediatrics, 1980, 66, 277-281

37. Josephy H.

Congenital agyria and defect of corpus collosum  
J. neuropathol., 1944, 03, 64-68

38. Ketterern D.M.; Katnik R.; Phan D. et al

Monosomy 17 p 13 Miller Dieker (Lissencephaly Syndrom) an  
underestimated  
Am. J. Hum. Genet., 1985, 37, A 102

39. Langman J.

Abrégé de l'embryologie médicale  
3) édition Masson

**40. Laxova R.; Ohara P.T.**

A further exemple of a lethal autosomal recessive condition in sibs  
J.Ment. defic. Res., 1972, 16, 139-143

**41. Lowry R ; Madrin G.A.**

Congenital contractures, oedema, hyperkeratosis and intra uterine  
growth retardation : a fatal syndrom in Hutterite and Mennonite  
kindreds  
Am. J. Med. Genet., 1988, 22, 541-543

**42. Lyon G.; Evrard Ph.**

Disorders of telencephalic development  
Proceeding IX th International congress on neuropathology, Vienne,  
1982, 106

**43. Lyon G.; Evrard Ph.; Gadisseux J.F.**

Les anomalies du télencéphale humain  
Progrès en néonatalogie, 1984.

**44. Lyon G.; Evrard Ph.**

Neuropédiatrie  
Ed. Masson, 1987

**45. Maria - Toro Sola**

lissencephaly : a clinical pathologic study in a Puerto-ricain femal  
Birth defect, 1978

**46. Marchal M.D.; Frederick Anderman**

Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral  
cortex  
Arch. neural., 1989, 46, 430-434

**47. Marques Dias M.J. ; Harmant ; Van Ryckevorsel G.; Landrieu P.**

Prenatal cytomegalovirus disease and cerebral microgyria : evidence  
for perfusion failure, not disturb of histogenis, as the major cause  
of fetal cytomegalovirus encephalopathy.  
Neuropediatric, 1984, 15-18

48. Massa G.; Casaer P.

Arthrogryposis multiplex congenital associated with Lissencephaly : a case report  
Neuropediatrics DEU, 1988, Time 19 N°1, 24-26

49. Miller J.

Lissencephaly in siblings  
Neurology, 1962, 12, 298

50. Miller J.

Lissencephaly in two sibling,  
Neurology, 1963, 13, 841-850

51. Muller R.F.; Winter R.M.

New Laxova Syndrom : two further case reports and comments on proposed subclassification  
Am. J. Med. Genet., 1983, 16, 645-649

52. New R.L.; Kajü T. Gardner

A lethal syndrom of microcephaly with multiple congenital anomalies in three siblings  
Pediatrics, 1971, 47, 611-612

53. Norman M.G.; Roberts M ; Sirois J.

Lissencephaly  
Can. J. Neurol. Sci, 1976, 03, 39-46

54. Pavone L. ; Gulletta F. ; Cross S.

Hydrocephalus, lissencephaly ocular abnormalities and congenital muscular dystrophy  
Neuropediatrics, 1986, 17, 206-211

55. Pena S. ; Evans J.

COFS syndrome revisited in Bergsma D. (ed)  
Recent advances and new syndroms  
March of dimes B.D., OAS, 1978, XIV (6B), 205-213

56. Perelman R.

Pathologie du système nerveux et des muscles  
Pédiatrie pratique I, 2<sup>o</sup>) édition Ed. Maloine, 181-183

57. Pinto; Lord M.M.; Gaviness V.S.

Determinants of cell shape and orientation : a comparative golgi  
analysis of cell acon interrelations ships in the developing  
neocortex of normal and reeler mici.

Journal of comparative neurology, 1979, 187, 49-70

58. PovysilovaV. ; Macek M.

Letalni syndrom minohocet nych, malformacie utri sovrozenia  
Cesk pediatri, 1976, 31, 190-194

59. Preus M ; Kaplan P.

Renal anomalies and oligohydroamnios in the cerebro oculo facial letal  
syndrome.

Am. J. Dis. Child., 1977, 131, 62-64

60. Rabineau D.

Précis d'embryologie humaine, 1989

61. Rickie P.; Sidman R.

Histogenesis of cortical layers in human cerebellum particularly the  
lamina dissecans.

J. Camp. Neurol., 139, 473-500

62. Rickie P.

Developmental events leading to laminar and areal organization of the  
neocortex in the organization of the cerebral cortex.

Ed. Fo Schmitt et al, MIT, Press Cambridge Massachussetts,  
1981, 07, 28.

63. Robain O.; Deonna T.

Pachygyria and congenital nephrosis, disorder of migration and  
neuronal orientation

Acta. neuropath., 1983, 60, 137-141

64. Robain O.; Dhermy ; Duffer

Les anomalies oculocérébrales au cours de la lissencéphalie de Walker  
Journal Français d'ophtalmologie, 1985, 08, 59-72

65. Rosa Russo ; Maria D'Armiento

New Laxova Syndrome : pathological, radiological and prenatal finding  
in a stillborn female - 1989-

66. Seemanova E. ; Rudolf R.

The New Laxova syndrome  
Am. J. Med. Genet., 1985, 20, 13-15

67. Shved I.A.; Lazjuck

Elaboration of the phenotypic changes of the upper limbs in the New  
Laxova syndrome  
Am. J. Med. Genet., 20, 1-11

68. Sidam R.L.; Rikic P.

Neuronal migration with special reference to developing human brain :  
Review brain Res., 1973, 62, 1-35

69. Smith D.W.

Recognizable patterns of human malformation genetics embryologie and  
clinical aspects,  
Philadelphia : W.B. Saunders, 1982, 2

70. Stewart R.M.; Rickman D.P.; Gaviness V.C.

Lissencephaly and pachygyria and architectonic and topographical  
analysis  
Acta. Neuropathol. (Berl), 1975, 31, 1-12

71. Takada K.; Becker Lec

Aberrant dendritic development in the human agryrie cortex : a  
quantitative and qualitative golgi study of two cases - 1988

72. Tereza ; Ostrowskay ; Genmady

Cerebral abnormalities in the New Laxova syndrome  
American journal of medical genetics, 1988, 30, 747-756

73. Towfighi J.; Sassani J.W.; Suzuki K.

Cerebral ocular dysplasia muscular dystrophy (COD-MD) syndrome  
Acta neuropathol., Berlin, 1984, 65, 110-123

74. Tuckman P.; Duplessis ; Auroux

Organogénèse  
fascicule 3  
Embryologie : travaux pratiques - enseignement dirigé  
Ed. Masson

75. Vallat J.; Lepetit J.M.

Encéphalopathie de la première enfance avec hypersarythmie ou avec  
dysarythmie rapide d'allure paroxystique  
Revue neurologique, 1959, 101, 708-721

76. Van Allen M.; Clarnen C.K.

A spectrum of gyral anomalies in Miller Dieker (Lissencephaly)  
syndrome  
J. Pédiatrie, 1983, 102, 559-564

77. Van Ryckeverseel ; Harmont G.; Goffinet A.M.

Leucoencéphalite, vasculite et hydrocéphalite chez la souris  
chroniquement infectée par le virus MHV 3  
Société belge de neurologie 1982

78. Velin P.; Dupond D.

Le syndrome de Walker Warburg : une nouvelle observation  
Pédiatrie, 1987, 42, 597-601

79. Walker A.E.

Lissencephaly  
Archneurolog. Psychiat., 1942, 43, 13

80. Wesenberg R.L.; Julhs H ; Daube

Radiological findings in lissencephaly (congenital agyria)  
Radiology, 1966, 87, 436-444

81. Williams B.; Dobbys W.B.; Robert F.

Syndrome with Lissencephaly Miller Dieker and Norman Roberts syndromes  
and isolated lissencephaly  
American Journal of medical genetics, 1984, 18, 511-526

82. Williams R.S.; Swisher C.N.; Jennings M.

The Walker Warburg syndrome  
Neuropathologic and etiologic analysis  
1984 in press

83. Winter R.; Donna D.

Syndromes of microcephaly, microphthalmia cataracts and joint  
contractures  
J.Med. Genet., 18, 129-133

84. Yamada (T) ; Stevland N.; Kimura J.

Alpha pattern coma in a two year old child  
Arch. neurol, 1979, 36, 225-227

85. Yamamoto M.D.; Luis A.; Alvarez M.D.

Miller Dieker syndrome : a disorder affecting specific pathways of  
neuronal migration  
Neurology, 1986, 36, 489.

- T A B L E D E S M A T I E R E S -

	pages
PLAN	10
INTRODUCTION	15
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	17
I. Formation du tube neural	18
II. Transformation du tube neural	21
III. Modification de la paroi	23
DEFINITION	28
HISTORIQUE	30
CAS CLINIQUE	32
I. Sébastien	33
II. David	38
LA LISSENCEPHALIE TYPE I	43
I. Histologie - Morphologie cérébrale	44
II. Le syndrome de Miller Dieker	53
III. Le syndrome de Norman Roberts	57
IV. La lissencéphalie isolée	60
V. Lissencéphalie et arthrogryposis	62
VI. Diagnostic	62
VII. Diagnostic différentiel	65

VIII. Diagnostic étiologique	66
LA LISSENCEPHALIE TYPE II	69
I. Description anatomique et pathologique	70
II. Signes cliniques	72
III. Examens complémentaires	76
IV. Diagnostic différentiel	77
V. Etiologie	78
VI. Evolution	79
VII. Traitement	79
LA LISSENCEPHALIE TYPE III	80
I. Historique	81
II. Histologie et anomalie pathologique	81
III. Signes cliniques caractéristiques	82
IV. Diagnostic différentiel	82
V. Signes radiologiques et échographiques	84
VI. Etiologie	84
DISCUSSION DES DEUX CAS CLINIQUES	85
I. Sébastien	86
II. David	88
III. Conclusion	90
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE	94
TABLE DES MATIERES	106

- S E R M E N T   D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 26

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

JOFFRE (Thierry). — La lissencephalie. — 107 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1992).

---

**RESUME :**

La lissencéphalie est une malformation du système nerveux central dont les premiers cas ont été décrits en 1914.

Ce terme englobe l'agyrie et la pachygyrie. Les critères pour différencier les deux n'étant pas nets, un essai de classification a été réalisé par William en 1984.

On distingue ainsi trois grandes classes dont une est elle même divisée en sous groupes. Cette classification est intéressante dans la mesure où elle permet de réaliser un conseil génétique plus fiable.

Les progrès de la recherche aidés par les nouvelles techniques (résonance magnétique nucléaire) devraient aider à affiner cette classification.

---

**MOTS CLES :**

- Lissencephalie.
- Microcéphalie.
- Pachygyrie.
- Agyrie.
- Malformation congénitale du système nerveux central.

---

**JURY :** Président : M. le Professeur BOUQUIER.  
Juges : Monsieur le Professeur BOULESTEIX.  
Monsieur le Professeur DUMAS.  
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR.  
Membre Invité : Monsieur le Docteur LEHMAN.

---