#### ROYAUME DU MAROC UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES



## Apport de l'IRM dans le bilan des malformations du

## développement cortical.

#### **MEMOIRE PRESENTE PAR :**

Docteur Jaffal Mohammed *Né le 15/06/1974 à Berkane* 

#### **POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE** OPTION : RADIOLOGIE

Sous la direction de : Professeur Boubbou Meryem

Année 2014

#### REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire. Je tiens d'abord à remercier mes maîtres Pr TIZNITI, Pr BOUBBOU et aussi tout le staff de radiologie, qui m'ont soutenu et encouragé durant ce travail. Je les remercie aussi pour leurs qualités humaines et leur grande disponibilité.

Je tiens aussi à remercier tous mes collègues, les personnels qui ont contribué, au fil de cette année, à la conception de ce mémoire. Sans eux, il aurait été impossible de recruter autant de patients.

Finalement, je remercie tout particulièrement ma femme Hayat pour son soutien moral et sa présence tout au long du parcours de résidanat.

Merci également à mes parents qui ont toujours valorisé la poursuite de mes études en m'appuyant moralement et financièrement.

## A Professeur Boubbou

Pour avoir inspiré le sujet de ce mémoire, m'avoir fourni les directives et pour tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.



PREMIERE PARTIE : Données fondamentales
I. DEFINITION
II. EPIDEMIOLOGIE9
III. EMBRYOLOGIE9
IV. PATHOGENESE
V. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE19
VI. DONNEES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET RELATION A L'EPILEPSIE
VII. DIAGNOSTIC PRENATAL
VIII. CLASSIFICATION22
IX. APPORT DE L'IRM24
A. PROTOCOLE DE L'IRM24
B. L'ANALYSE IRM
C. APPORT DES NOUVELLES TECHNIQUES27
D. ASPECTS IRM DES MALFORMATIONS CORTICALES

DEUXIEME PARTIE : Patients, Méthodes et Résultats et Discussion
I. INTRODUCTION
II. PATIENTS ET METHODES
III. RESULTATS
IV. DISCUSSION
PRINCIPALES MDC ET LEURS ASPECTS IRM ++++
1) Troubles de la prolifération neuronale et gliale ou de l'apoptose précoce
pré migratoire
a. Hémimégalencéphalie 42
b. Sclérose tubéreuse de Bourneville51
c. Dysplasie corticale focale58
d.Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales62
e. Gangliogliome66
2) Malformations de la migration neuronale68
a. Lissencéphalie (agyrie), pachygyrie69
b. Les hétérotopies77
3) <u>Malformations de l'organisation corticale87</u>
a. La Polymicrogyrie
b. La schizencéphalie94
c. Micro dysgénésies 100
TROISIEME PARTIE :
I. POINTS FORTS
II. CONCLUSION
BIBLIOGRAPHIE

## **ABREVIATIONS**

IRM	: imagerie par résonnance magnétique
MDC	: Les malformations du développement cortical
ZE	: zone épileptogène
DNET	: Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales
МТ	: microtubule
PMG	: polymicrogyrie
CFEOM3	: syndrome de fibrose congénitale des muscles extra-oculaires de type 3
EEG	: électroencéphalographie
EcoG	: électrocorticographie
SEEG	: stéréo électroencéphalographie.
SCZ	: schizencéphalie
(SB-SG)	: substance blanche -substance grise
LCR	: liquide céphalorachidien
TEP au 18F	: La tomographie d'émission de positrons au 18 fluorodésoxy- glucose.
IRMf	: L'IRM fonctionnelle
HME	: Hémimégalencéphalie
STB	: Sclérose tubéreuse de Bourneville
DCFT	: Dysplasie corticale focale de Taylor
HNPV	: L'hétérotopie nodulaire péri ventriculaire

- HLSC : Hétérotopies laminaires sous corticales (ou hétérotopies en bandes encore appelées double cortex)
- CMV : cytomégalovirus

# PREMIERE PARTIE

## Données fondamentales

#### I. <u>DEFINITION</u>:

- Les malformations du développement cortical (MDC) sont depuis 20 ans beaucoup plus facilement détectables *in vivo* en raison des progrès technologiques en imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle (en particulier par IRM).
- Le terme de « malformations du développement cortical » a été choisi, car il correspond aux différentes anomalies (Toute altération d'ordre génétique ou environnemental) survenant pendant la construction du cortex cérébral aux différentes étapes de l'embryogenèse.
- Elles sont responsables d'épilepsie réfractaire, de troubles neurologiques et cognitifs de sévérité variable, en relation avec le stade de survenue des troubles et l'étendue de la malformation.
- Les classifications récentes basées sur l'imagerie distinguent les troubles de la prolifération neuronale et gliale ; les troubles de la migration neuronale et les troubles de l'organisation corticale.
- La présentation électro clinique et radiologique de la plupart des MDC est actuellement connue, et certains types sont rattachés à une anomalie génétique bien identifiée.
- Un certain nombre de patients porteurs de MDC (en particulier DCFT, DNET et Gangliogliome) peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical.
- Bien que les mécanismes et l'histoire naturelle des MDC restent incomplètement connus, les récentes avancées ont permis une amélioration de la prise en charge des patients, du conseil génétique et des indications thérapeutiques.[14,15,16,17].

## II. EPIDEMIOLOGIE

- Il n'existe pas d'études épidémiologiques sur la prévalence des MCD, seuls des pourcentages des différents types sont rapportés.
- L'incidence de ces malformations corticales n'est pas connue. [8,19]
- mais à l'évidence, la fréquence de leur détection augmente avec l'amélioration des techniques de neuro-imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique [IRM]) [18].

## III. EMBRYOLOGIE

- > Le développement embryologique cérébral :
- se divise en deux périodes correspondant aux deux moitiés de la grossesse :

#### La première période

- Couvre les 20 premières semaines après la conception, elle voit se succéder :
  - <u>La neurulation</u>: formation de la gouttière neurale, puis fermeture du tube neural.
  - <u>La formation des vésicules cérébrales</u> : prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale.
  - <u>La différentiation des commissures</u>: à partir de la plaque commissurale : corps calleux, trigone, commissure blanche antérieure, commissure hippocampique.
- Cette première partie est aussi celle de la neurogénèse : multiplication des neuroblastes dans les zones germinatives péri ventriculaires. [20]

#### La deuxième période

- Couvre les 20 dernières semaines de la grossesse et une période de croissance cérébrale postnatale : multiplication gliale, début de la myélinisation et croissance des prolongements des cellules nerveuses.
- > Le développement du cortex cérébral : (Figure 1) :
- se déroule en trois étapes successives [4] :
- <u>Pendant la première étape : Prolifération cellulaire</u> (entre les 5-6<sup>e</sup> et les 16-20<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée) :

- A partir de la 7 SA, les cellules souches prolifèrent et se transforment en neuroblastes ou en cellules gliales tout au long de la paroi ventriculaire et péri ventriculaire.

 Dans un deuxième temps : Migration neuronale (entre les 6-7e et les 20-24<sup>e</sup> semaines) : (Figure 2et 4).

- Après les dernières divisions mitotiques, les neurones corticaux migrent vers la surface piale, selon des modes tangentiels et radiaires par des courants successifs.

- Ces différentes générations de neurones s'organisent dans la plaque corticale, selon un pattern Inside out, c'est-à-dire que les neurones les plus jeunes colonisent les couches corticales les plus profondes et que les neuroblastes suivants se répartissent de la profondeur (région péri ventriculaire) vers la surface piale.



Figure 2 : Schéma d'une glie radiaire et d'un neurone en migration. (D'après Rakic, 2007)

• <u>La troisième étape : Organisation corticale :</u> (à partir de la seizième semaine d'aménorrhée pour s'étendre pendant la vie post-natale.) : (Figure 3)

- Est constituée principalement de l'organisation corticale **en six couches**, associées aux processus de synaptogenèse et d'apoptose.

- Il s'agit bien sûr d'un processus dynamique et ces différentes étapes se déroulent simultanément pendant plusieurs semaines de la vie intra-utérine.



Figure 3 : couches du cortex cérébral humain. [21]



Figure 1: Modèle schématique revisité du développement cortical du comité Boulder. [21]

Sont représentés les stades développementaux des jours embryonnaires (JE) 30 ,31-32, 45, 55 et à la semaine embryonnaire (SE) 14. VZ : Zone Ventriculaire, PP : Pré plaque, SVZ : Zone subventriculaire, IZ : Zone intermédiaire, SP : Sous-plaque, CP : Plaque corticale, MZ : Zone marginale



Figure 4: Glies radiaires et glies radiaires basales du cortex humain en développement. [21]

 Les principes du développement histogénétique expliquent les différentes malformations que l'on peut alors rencontrer :

- Insuffisance de la multiplication cellulaire, produisant une insuffisance de volume cerveau (microcéphalie),

- Excès de production cellulaire, qui produirait les macroencéphalies,

- Développement insuffisant des prolongements nerveux, en raison d'anomalies dans l'organisation cellulaire neuronale, entraînant les anomalies du dessin cortical (agyries, pachygyries).

Désorganisation de la migration neuronale entraînant la formation
 d'amas de substance grise à des emplacements anormaux, intermédiaires entre la
 profondeur et le cortex (hétérotopies de substance grise).

- Destruction précoce, plus ou moins importante du parenchyme, désorganisant l'arrangement des neuroblastes, et entraînant, suivant son moment de survenue par rapport aux phases de l'histogenèse, une schizencéphalie ou une micropolygyrie.

#### IV. <u>PATHOGENESE</u>:

Les mécanismes altérant le développement du cortex cérébral sont multiples et incomplètement connus.

- > <u>CAUSES GENETIQUES :(Tableau 2) [22]:</u>
- Depuis une quinzaine d'années, les approches neurobiologiques en combinaison avec les avancées prodigieuses de la génétique humaine ont permis d'identifier l'origine moléculaire et les mécanismes physiopathologiques de nombreux cas de ces pathologies. L'un des aspects les plus intéressants de ces découvertes est l'émergence d'un lien fonctionnel entre de nombreux gènes responsables de ces malformations.

14

- En effet, l'identification de mutations chez des patients présentant des MDC dans les gènes DCX et LIS1 codant des protéines s'associant directement ou indirectement aux microtubules a montré le rôle primordial du cytosquelette dans le développement cortical. Ce constat fut renforcé par la découverte de mutations dans des gènes codant des tubulines (TUBA1A, TUBB2B et TUBB5), unités structurelles et fonctionnelles des microtubules.
- Ces dernières découvertes ont notamment relancé les débats concernant l'existence d'une redondance ou d'une spécificité fonctionnelle des membres de cette famille de protéines. Les explorations des conséquences de ces mutations qui s'en suivirent, aux niveaux biochimique, cellulaire ou *in vivo* dans des modèles de rongeurs ont permis des avancées significatives dans la compréhension des fonctions protéiques des gènes étudiés, dans l'exploration des mécanismes physiopathologiques de ces maladies mais aussi de mieux disséquer les processus soutenant le développement cortical normal [21].

## On distingue ainsi schématiquement :

Base génétique des malformations o	corticales.				
Table II					
Genetic basis of the cortical malforr	nations.				
Pathologie	Locus	Gène	Protéine		
Anomalies de la prolifération neurale et gliale					
Sclérose Tubéreuse	9q32	TSC1	Hamartine		
	16p13.3	TSC2	Tuberine		
Anomalies de la migration neuronale					
Lissencéphalie de type 1					
Lissencéphalie isolée, SMD	17p13.3	LIS1	Activating factor acéthylhydrolase		
Lissencéphalie liée à l'X	Xq22.3-q23	XLIS	Doublecortin		
HSCB	Xq22.3-q23	XLIS = DCX	DCX ou Doublecortin		
Lissencéphalie de type 2					
Maladie muscle-yeux-cerveau	1p32-p34	Inconnu	Inconnue		
DCMF	9q31-33	FCMD	FCMD ou fukutine		
Lissencéphalie avec hypoplasie cé rébelleuse	7q22	RELN	Reeline		
Hétérotopies					
HNPB	Xq28	FLM1	Filamin-1		
Anomalies de l'organisation corticale					
SFB	10q26.1	EMX2	Gène Homéobox		
SMD : Syndrome de Miller-Dieker, HSCB : hété culaire de Eukuyama : HNPB : Hétérotopies po	érotopie sous-cortical dulaires périventricu	e en bande ; DCMF : laires bilatérales : SE	Dystrophie congénitale mus- B : Schizencéphalie familiale		

bilatérale.

Le concept de « Tubulinopathies » regroupe un spectre large de malformations pour lesquelles une mutation a été retrouvée ces dernières années dans des gènes codant différentes sous unités de tubulines. Ils sont parfois intriqués, pouvant se chevaucher et partageant également des caractéristiques spécifiques radiologiques. La découverte de ces mutations confirme, après l'implication des gènes *DCX* et *LIS1*, l'importance des MT dans le développement cortical et fait émerger un nouveau groupe de pathologies sur des bases génétique et radiologique :

- TUBA1A : le spectre phénotypique des MDC dues à une mutation de ce gène, regroupe des cas de Lissencéphalie classique, patients présentant des PMG atypiques de topographie péri-sylviennes [23, 24, 25,26, 27].

- **TUBB2B** : Des mutations dans ce gène codant la sous-unité tubuline β2B ont dans un premier temps été décrites chez un groupe de patients présentant des PMG asymétriques bilatérales prédominantes dans les lobes frontaux et temporaux. Secondairement, dans des cas de PMG symétriques, avec parfois une schizencéphalie. Il est intéressant de noter que parmi cette seconde cohorte de patients mutés pour le gène TUBB2B, un patient présentait une agyrie du cortex bande hétérotopique bilatérale de cortex, confirmant ainsi au'une un chevauchement des MDC associées aux mutations TUBA1A et TUBB2B [23].

- TUBB5 : Leurs mutations ont été décrites chez trois patients présentant des anomalies corticales moins sévères allant d'une simplification gyrale à une PMG focale associées à une microcéphalie [28].

- TUBB3 : Des mutations dans ce gène ont été retrouvée chez des patients qui ont en commun des anomalies du développement cortical incluant des PMG, des désorganisations ou des simplifications gyrales associées à une microcéphalie et à des anomalies du corps calleux, du tronc cérébral, du cervelet ainsi que des ganglions de la base [29]. Différentes mutations de *TUBB3* ont été également mises en évidence en 2010 par Tieschfield et coll [30] dans un syndrome de fibrose congénitale des muscles extra-oculaires de type 3 (CFEOM3). Ces anomalies cérébrales sont également comparables aux tubulinopathies liées à *TUBA1A* et *TUBB2B* précédemment décrites. De plus, certains patients présentent également des neuropathies périphériques [30]. Très récemment, des mutations dans *TUBB2B* ont été rapportées dans une famille de patients associant CFEOM à des PMG diffuses bilatérales, rajoutant encore à la complexité de la définition clinique des tubulinopathies [31].

- **TUBB4A** : Des mutations faux sens hétérozygotes de ce gène ont dernièrement été impliquées dans l'apparition chez deux familles australiennes d'un syndrome de dysphonie appelé « Whispering Dystonia » (mutations p.Arg2Gly et p.Ala271Thr) ainsi que dans un syndrome d'hypo myélinisation associé à des anomalies des ganglions de la base et du cervelet (mutation p.Asp249Asn) [32,33,70].

- **TUBG1** : **C'**est le dernier gène, membre de la famille des tubulines avoir été impliqué dans les MDC. En 2013, Poirier et coll [26], ont pu identifier 3 mutations hétérozygotes *de novo* chez des patients présentant un spectre de pachygyrie à prédominance postérieure. Aucun de ces 3 patients ne présente d'anomalies du tronc cérébral, du cervelet ou des ganglions de la base, ce qui les différentie des phénotypes communs observés dans les tubulinopathies liées à des mutations dans les gènes codant les tubulines  $\alpha$  ou  $\beta$ .

#### CAUSES ENVIRONNEMENTALES ET AUTRES :

 Parmi les causes environnementales ont été rapportées l'exposition aux toxiques (éthanol, mercure, monoxyde de carbone, thalidomide, acide rétinoïde) et aux radiations ionisantes, les affections virales (en particulier

18

infections à cytomégalovirus mais aussi toxoplasmose, rubéole, syphilis) et les causes hypoxo-ischémiques.

 Par ailleurs, les MDC ont été décrites en association avec de nombreux syndromes métaboliques, neuromusculaires, neurocutanés et chromosomiques [20].

#### V. <u>SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :</u>

• Le mode d'expression clinique des MDC est d'autant plus sévère que l'anomalie du développement est survenue tôt pendant l'embryogenèse et que la malformation qui en résulte a une présentation diffuse ou étendue. Les formes les plus sévères sont découvertes lors de pathologies neurologiques révélées dès la naissance, voire dépistées in utéro.

 Les MDC sont actuellement reconnues comme une cause majeure d'épilepsie réfractaire de l'enfant et sont également responsables de déficits neurologiques et/ou de retard mental.

#### VI. DONNEES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET RELATION A L'EPILEPSIE :

- L'analyse de l'activité électrique pendant les périodes inter critiques et critiques est faite lors de l'EEG de surface et des enregistrements intracrâniens (électrocorticographie [EcoG] et stéréoélectroencéphalographie [SEEG]).
- En règle générale, les enregistrements de surface dans la plupart des MDC détectent des perturbations de l'activité EEG. Dans la série de 100 cas rapportée par Raymond *et al.* [19], moins de 15 % des cas n'avaient pas de traduction électrique sur le scalp : les activités épileptiques généralisées (synchrones et bilatérales) coïncidaient avec des malformations bilatérales

ou diffuses (19 %des cas), les malformations focales ou unilatérales se traduisant dans 63 cas sur 68 par des activités focales ou latéralisées.

- Dans les DCF, des anomalies EEG particulières ont été décrites, considérées comme « spécifiques ». Il s'agit de décharges inter critiques focales et rythmiques qui correspondent aux décharges continues enregistrées en EcoG [35, 36] ou en SEEG [37].
- Les techniques de modélisation dipolaire utilisant les enregistrements inter critiques EEG et/ou MEG aident à la localisation des sources électriques (donc de la zone épileptogène) et ont montré une bonne concordance entre les pointes inter critiques et la lésion visible en RMN, par exemple dans les cas de polymicrogyries et de DCF [38,39].
- Néanmoins, les enregistrements des crises en vidéo-EEG restent une étape incontournable, en particulier si une indication de chirurgie doit être discutée. Actuellement, des indications à la chirurgie peuvent se baser sur une concordance « complète, voire parfaite » des données électro cliniques inter- et per critiques (vidéo de scalp) et anatomiques (morphologiques par RMN et fonctionnelles par PET ou SPECT-scans). La moindre discordance et/ou
- l'insuffisance des corrélations anatomoélectrocliniques devra conduire à une exploration intracrânienne seule capable de préciser la localisation de la zone épileptogène [6].

#### VII. DIAGNOSTIC PRENATAL :

 À l'heure actuelle, l'IRM anténatale apporte un complément diagnostique précieux par rapport à l'échographie. Elle doit cependant rester un examen de seconde indication, après un bilan fœtal complet échographique et biologique, caryotype, bilan infectieux réalisé en centre de référence de diagnostic prénatal.

- Son principal intérêt est de faire une étude morphologique détaillée du cerveau fœtal surtout au troisième trimestre de la grossesse et devant des signes d'appel échographique.
- Parmi les malformations corticales diffuses, seules les formes sévères des Lissencéphalies – grade de Dobyns 1/2 –sont accessibles au diagnostic prénatal [4,40, 41].
- En échographie prénatale, les signes d'une Lissencéphalie sévère sont, à la vingt-troisième semaine de gestation, l'absence des scissures pariéto-occipitale et calcarine, associée à une absence d'operculisation normale de l'insula -scissure sylvienne. D'autres signes comme l'absence de scissure cingulaire, ou des fissures normales de la convexité apparaissent plus tardivement au-delà de la vingt-quatrième semaine de gestation.
- En IRM fœtale, l'aspect radiologique de la Lissencéphalie sévère est caractérisé par un élargissement majeur de la scissure sylvienne rendant compte de l'aspect en huit classique du cerveau avec agyrie [40,41].
- L'IRM permet aussi la mise en évidence d'anomalies cérébrales de diagnostic échographique difficile (de la migration neuronale, lésion de sclérose tubéreuse de Bourneville et SCZ) [42].

### VIII. CLASSIFICATION :

- Les classifications des MDC sont nombreuses, complexes et évoluent avec l'amélioration des connaissances. La combinaison d'éléments morphologiques fournis par l'imagerie avec des données d'ordre étiopathogénique et chronologique offre un fil conducteur retrouvé dans les classifications les plus récentes [2, 20,42].
- Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la classification des malformations du développement cortical (MCD), la classification la plus communément admise est celle développée par Dobyns et Barkovich [1,2,3].Cette classification ensuite enrichie de données génétiques, anatomiques et histopathologiques, actualisée en 2005 et revisitée plusieurs fois, distingue trois groupes de malformations corticales en fonction de l'événement altéré au cours du développement) [4] :
- les troubles de la prolifération dans la zone ventriculaire et de la glie dans la région péri ventriculaire.
- les troubles de la migration des neurones post mitotiques vers la plaque corticale.
- les troubles de l'organisation corticale des neurones et la mise en place des arborisations dendritiques et axonales (Tableau 1) [4].

## Tableau I : Classification des MDC adaptée par BARKOVICH et al 2005 :

	Anomalie de la prolifération/apoptose neuronale et gliale
	-Réduction de la prolifération ou apoptose excessive ou réduction de l'apoptose ou prolifération excessive,
	conduisant à une anomalie de la taille du cerveau
	Microcéphalie avec cortex normal ou fin
	Microlissencéphalies (MLIS, microcéphalies extrêmes avec cortex épais)
	Microcéphalies avec polymicrogyries
	Macrocéphalies
	- Prolifération anormale
	Non néoplasique
	Hamartome cortical de la sclérose tubéreuse de Bourneville
	Dysplasie corticale avec cellules ballonnisées
	Hémimégalencéphalie
	Néoplasique avec désorganisation du cortex
	Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques
	Gangliogliome
	Gangliocytome
	Troubles de la migration neuronale
	-spectre agyrie/pacnygyrie/neterotopies laminaires sous-corticales
	Lissencephalie classique
	Lissencephalle avec hypoplasie cerebelleuse (LCHa a d)
	Lissencephalle avec anomalie du corps calleux
	-Lissencephalle pavimenteuse/Lissencephalle - Dystrophies musculaires congenitales
	Syndrome de Walker Warburg - mutation POMI, FKRP
	Syndrome Muscle-Eye-Brain - mutation FKRP, POMGITT, LARGE
	-neterotopie Sous-énendymaires (néri ventriculaires)
	Sous-corticales (autres que les hétérotonies laminaires)
	Marginales neuronogliales
1	Troubles de la migration tardive et de l'organisation corticale
	-Polymicrogyrie et schizencéphalie
	Polymicrogyries unilatérales
	Hémisphérique
	Focale
	<ul> <li>Syndromes de polymicrogyries bilatérales</li> </ul>
	Généralisées
	Bi frontales
	Périsylviennes
	Frontopariétales bilatérales
	Para sagittales pariéto-occipitales
	Mésiale bi-occipitales
	Schizencéphalie (Polymicrogyrie avec fente de schizencéphalie)
	Isolées
	Syndromiques – dysplasie septo-optique
	<ul> <li>Polymicrogyrie ou schizencéphalie – partie d'un syndrome poly malformatif–</li> </ul>
	-Dysplasie corticale sans cellules ballonnisées
	-Micro dysgénésies
	Non classées
	-Malformations en rapport avec des erreurs innées du métabolisme
	Maladies énergétiques - déficit en PDH Maladies peroxysomales
l	-Autres malformations non classées

#### IX. APPORT DE L'IRM :

- L'IRM est aujourd'hui un outil incontournable pour la recherche d'une malformation corticale, cause majeure d'épilepsie réfractaire chez l'enfant et fréquente chez l'adulte. Elle participe à leur classification associée à la génétique, l'embryologie et les critères histopathologiques.
- L'IRM, en précisant au mieux la nature et la topographie de la malformation, sert de guide pour décider de la possibilité d'une chirurgie et de l'évolution possible après la chirurgie.
- Les différents aspects sur l'IRM morphologique de ces malformations sont présentés en suivant la classification proposée par Barkovich (Barkovich *et al.* 2005) [4].

#### A. <u>PROTOCOLE DE L'IRM :</u>

- Le but de ce protocole est, d'une part, d'obtenir des séquences qui fournissent des images possédant une excellente résolution spatiale avec un bon contraste substance blanche-substance grise (SB-SG) pour l'analyse du ruban cortical (rôle des séquences en écho de gradient 3D pondérées en T1, en Inversion-Récupération pondérées en T1) et d'autre part des séquences sensibles à la détection d'anomalies de signal qui peuvent être subtiles (rôle des séquences pondérées en T2, écho de spin et surtout Flair).
- Le plan coronal est privilégié pour l'analyse du lobe temporal et notamment des structures hippocampiques.
- Le plan axial associé est indispensable pour la recherche d'une anomalie au niveau des pôles frontaux ou occipitaux. Il n'existe pas de consensus quant au protocole IRM à réaliser en dehors des grands principes cités.

24

- On peut toutefois proposer les séquences suivantes après réalisation des coupes de repérage dans les trois plans de l'espace permettant le positionnement des plans de coupes axial et coronal :
- Acquisition volumique 3D pondérée en T1 :

Des coupes de 1 à 1, 5 mm d'épaisseur sont obtenues par ces séquences en écho de gradient. Le ruban cortical peut être analysé de façon dynamique sur une console de post-traitement et des reconstructions multi planaires sont possibles. Celles-ci sont très utiles pour différencier une dysplasie corticale focale d'un effet de volume partiel devant un aspect flou de la jonction substance SB-SG. Les séquences en Inversion-Récupération fournissent également un très bon contraste SB-SG, mais les coupes sont plus épaisses (2–4 mm) et les reconstructions multi planaires de qualité ne sont pas possibles.

#### > Coupes coronales obliques en fast spin écho T2 :

Réalisées selon un plan perpendiculaire à l'axe hippocampique. Elles permettent une bonne analyse de la morphologie et du signal des hippocampes et du parenchyme temporal.

#### Coupes coronales obliques en Flair T2 :

En annulant le signal de l'eau, cette séquence permet plus aisément de distinguer un hyper signal cortical de celui du LCR adjacent.

#### Coupes axiales Flair T2 :

Elles permettent d'explorer l'ensemble de l'encéphale et notamment les pôles frontaux et occipitaux d'interprétation difficile en incidence coronale.

Si un doute persiste sur la présence d'une anomalie corticale focale, un complément peut être réalisé, centré sur la zone suspecte à l'aide de coupes très fines (2 mm) pondérées en T2.

#### > une séquence T2 en écho de gradient :

Bien que n'ayant peu d'intérêt dans le cadre strict de la recherche d'une malformation corticale, elle doit être réalisée dans le cadre plus général de la recherche de l'étiologie d'une épilepsie. Cette séquence en raison de sa sensibilité aux produits de dégradation de l'hémoglobine est utile pour dépister un cavernome.

L'injection intraveineuse de gadolinium :

N'est pas systématique dans le bilan d'une épilepsie. Elle n'améliore pas la détection de la plupart des lésions épileptogènes. Elle n'est utile qu'en cas de découverte d'une lésion expansive [22,43].

#### B. <u>L'ANALYSE IRM :</u>

- Les régions péri ventriculaires doivent être systématiquement examinées à la recherche d'hétérotopies de SG qui peuvent être subtiles.
- Toute présence de tissu gris au-dessus de la tête du noyau caudé ou à la partie inférolatérale du ventricule latéral est pathologique.
- La périphérie cérébrale doit être examinée à la recherche d'un épaississement cortical, d'anomalies de la morphologie du cortex ou des sillons, d'une dédifférenciation ou d'aspect flou de la jonction SG-SB.
- Ces anomalies peuvent être isolées ou associées au cours de malformations comme la pachygyrie, polymicrogyrie, DCF, ou l'hémimégalencéphalie.
- Il faut également rechercher les anomalies de signal associées de la SB comme celles reliant le cortex à la surface ventriculaire qui sont évocatrices d'une DCF de Taylor.
- La présence d'un élargissement focalisé des espaces sous-arachnoïdiens est un signe intéressant à rechercher systématiquement car facile à détecter ; il est fréquemment associé à la présence d'une malformation corticale sous-jacente. [22]

26

#### C. <u>APPORT DES NOUVELLES TECHNIQUES :</u>

- L'imagerie en tenseur de diffusion permet d'obtenir une cartographie de la microstructure et de l'organisation des tissus [44].
- Dans le cadre des épilepsies pharmaco-résistantes, plusieurs études ont montré une augmentation de la diffusivité et une baisse de l'anisotropie dans des lésions épileptogènes mais aussi dans la SB péri lésionnelle qui était apparemment saine sur les séquences conventionnelles [42].

Des modifications des valeurs du tenseur de diffusion ont également été décrites chez des patients pour lesquels aucune lésion n'avait pu être mis évidence avec les séquences conventionnelles [2].

- L'utilisation des antennes de surface et l'IRM à 3 T améliorent la détection les lésions, précisent mieux leurs étendues et leurs types.
- La tomographie d'émission de positons (TEP) au [18F] fluorodéoxyglucose ([18F]-FDG) permet d'étudier la captation cérébrale du glucose et reflète donc en image le métabolisme cérébral. C'est la modalité d'imagerie fonctionnelle cérébrale la mieux établie dans l'évaluation pré chirurgicale des patients épileptiques. C'est un outil de localisation et de définition des DCF chez les patients apparemment sans lésions visibles ou présentant des anomalies très discrètes sur l'IRM [45].
- L'IRM fonctionnelle (IRM f) représente aussi un outil précieux aidant à la réalisation de cartographies fonctionnelles préopératoires non invasives localisant précisément des régions anatomiques dévolues à certaines fonctions pour guider voire récuser le geste chirurgical [22,46].

#### D. ASPECTS IRM DES MALFORMATIONS CORTICALES :

#### (Voir la partie pratique)

Les principales malformations sont présentées en **suivant la classification proposée par Barkovich** suivant les étapes du développement cortical (**Barkovich** *et al.* 2005) [4]: (tableau1).

# **DEUXIEME PARTIE**

# Patients, Méthodes, Résultats Et

## **Discussion**

### I. INTRODUCTION :

- anomalies du développement cortical sont des pathologies Les à extrêmement variées, l'origine d'un retard mental, d'une encéphalopathie de gravité variable et d'une épilepsie souvent pharmaco Elles surviennent au cours des différents stades de résistante. l'embryogénèse. De nombreuses causes génétiques et environnementales sont à l'origine de ces troubles. Le dénombrement de leurs étiologies a nettement progressé ces dernières années grâce aux progrès combinés de l'imagerie et de la génétique. L'IRM a considérablement fait évoluer leur connaissance et constitue la base des classifications cliniques actuellement utilisées.
- Le but de notre travail est de Connaitre les différents types de malformation corticale et leur présentation clinique mais aussi d'illustrer l'intérêt de l'IRM dans la détection, la caractérisation et la classification de ces malformations.

#### II. PATIENTS ET METHODES

 Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 69 dossiers concernant les différents types de malformation corticale, colligés au service de Radiologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans (entre Janvier 2009 et Mars 2014).

## a. La répartition selon l'âge : (Figure 1)

 L'âge moyen de nos patients est de 14 ans avec des extrêmes allant de 40 jours jusqu'à 60 ans.



Figure1 : Répartition des patients selon l'âge

#### b. La répartition selon le sexe : (Figure 2)

Une discrète prédominance féminine est retrouvée dans notre série (40 filles contre 29 garçons) avec un sexe ratio  $\approx$  4F /3H.



Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

#### c. Les signes cliniques : (Figure 3)

 L'exploration radiologique des patients était motivée par un tableau clinique variable et dominé par l'épilepsie et le retard psychomoteur.

Les circonstances de découverte étaient comme suit :



#### Figure 3 : Répartition des patients selon la présentation clinique

#### d. <u>Exploration IRM :</u>

- Le principal critère d'inclusion des dossiers est la réalisation d'une IRM cérébrale chez toutes les patientes explorées.
- Le protocole réalisé comportait :
  - Séquences pondérées en T1, T2, FLAIR,
  - T2\*
  - T1 en inversion récupération
  - Séquence de diffusion.
  - Une séquence injectée en pondération T1 a été réalisée selon les cas.
- Plan de lecture systématique
- Étude de l'étage sus tentoriel :
- Le cortex cérébral: épaisseur, taille, nombre et répartition des sillons et des gyrations
- La substance blanche: épaisseur, signal, degré de myélinisation et de maturation.
- Les noyaux gris centraux: thalami, noyaux caudés, noyaux lenticulaires
- Le système ventriculaire: taille, forme, position et contours
- Les structures médianes : corps calleux (morphologie, taille)
- septum lucidum, commissure inter hémisphérique.
- Étude de la fosse postérieure :
- Taille et forme du V4
- Aspect de la grande citerne
- Aspect du cervelet : forme, taille, nombre des lobules
- Emplacement des amygdales cérébelleuses
- Position de la tente du cervelet par rapport à l'insertion des muscles de la nuque sur les plans de coupe sagittale.

#### III. <u>RESULTATS :</u>

La classification utilisée est celle proposée en 2001 par Barkovich et al (révisée en 2005). Cette classification est basée sur les trois événements fondamentaux de la formation corticale : prolifération des neurones et de la glie dans la matrice germinale subventriculaire; migration des neurones postmitotiques vers la périphérie et l'organisation corticale secondaire en 6 couches.

Dans notre série, les malformations corticales décelées étaient comme suit : (Figure 4) :

- Les troubles de la prolifération neuronale et gliale
- Sclérose tubéreuse de Bourneville (n=11),
- Dysplasie corticale focale (n=10),
- $\circ$  Hémimégalencéphalie (n=3),
- Tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale (n=3),
- Gangliogliome (n=2).
- Les troubles de la migration neuronale :
- Lissencéphalie (n=14),
- Hétérotopie (n=7).
- Les troubles de l'organisation corticale :
- $\circ$  Polymicrogyrie (n=6),
- Schizencéphalie (n=13).



Figure 4 : Nos résultats
### IV. **DISCUSSION** :

- 1) <u>L'âge :</u>
  - L'âge moyen de nos patients est de 14 ans avec des extrêmes allant de 40 jours jusqu'à 60 ans, et c'est la constatation de symptomatologie clinique qui oriente ces patients vers le service de radiologie, ce qui met le doigt sur le manque de dépistage anténatale des malformations de développement cortical, qui constitue actuellement un domaine très intéressant pouvant dans certains cas de malformations sévères, proposer une interruption thérapeutique de grossesse, ou bien motiver une prise en charge post natale particulière pour ces fœtus.
  - Concernant l'âge tardif de découverte des malformations, atteignant dans notre série la limite de 60 ans (Figure 1), il s'agit de malformations variées sans spécificité pour l'âge, et la cause du retard diagnostic était principalement le niveau socioéconomique bas des patients, mais aussi la non accessibilité à l'IRM.

#### 2) <u>Le sexe :</u>

 Le sexe ratio est variable selon les séries et selon le type de la malformation. La légère prédominance féminine (Figure 2) retrouvée dans notre série, n'est pas vérifiée dans la littérature.

#### 3) Le motif de consultation :

 Les signes cliniques dominants dans notre série sont, l'épilepsie et le retard psychomoteur (Figure 3), rapportés par la majorité des séries de malformations de développement cortical.

#### 4) Le diagnostic anténatal :

 Aucun de nos patients n'a été diagnostiqué en prénatal, ceci témoigne du mauvais suivi des grossesses.

#### 5) <u>L'étude génétique :</u>

• L'étude génétique n'a pas pu être réalisée chez nos patients, vu la non disponibilité de l'examen dans notre formation et son coût élevé.

#### 6) La prise en charge :

- La majorité des antiépileptiques essayés, le plus souvent en polythérapie, sont en général peu ou pas efficaces.
- La corticothérapie (à forte dose) peut améliorer et freiner les spasmes en cas d'échec ou de rechute sous antiépileptiques ; mais il faut accorder une grande attention aux effets indésirables des corticoïdes.
- La pharmaco résistance des crises nécessite le plus souvent, chez l'adulte et chez l'enfant, une thérapeutique chirurgicale curative après un bilan pré chirurgical qui doit indiscutablement répondre à 2 questions essentielles :

- la définition topographique de la zone épileptogène (ZE) à
 l'origine du point de départ des crises ;

- les rapports, souvent complexes entre la ZE et la lésion visualisée par la RMN, en sachant cependant que dans plus de 20 % des cas l'IRM peut être négative [6, 7, 8,9].

 Un traitement chirurgical curatif peut ainsi être proposé à des patients porteurs de lésions focales .Les meilleures indications correspondent aux dysplasies corticales focales et aux tumeurs comportant une composante dysplasique (DNET et Gangliogliome).

- Les patients porteurs de lésions plus diffuses telles que la sclérose tubéreuse de Bourneville, les hétérotopies neuronales et les polymicrogyries peuvent également bénéficier de la chirurgie, après la réalisation d'explorations préopératoires approfondies. Par ailleurs, certains patients porteurs d'autres types de lésions étendues ou diffuses, réputées inaccessibles à un geste chirurgical, ont pu bénéficier de nouvelles techniques telles que les déconnections hémisphériques ou les thermo coagulations stéréotaxiques [10, 11, 12, 13,34].
- Dans notre série, la majorité de nos patients a été mise sous antiépileptiques (en poly thérapie pour la plupart). L'administration de la corticothérapie a permis la réduction des spasmes chez certains malades. Une régression de la fréquence des crises a été notée .Cependant, la pharmaco résistance de l'épilepsie a été rapportée par tous nos patients. Le traitement chirurgical est réalisé dans quelques cas de DNET et de DCF. L'examen anatomopathologique était concordant avec le diagnostic radiologique dans un cas de DCF et dans 02 cas de DNET.

#### 

- Avant l'ère de l'IRM, ces domaines étaient principalement le domaine des neuropathologistes.
- Ces anomalies restent insuffisamment caractérisées par les moyens d'imagerie : scanner et échographie trans fontanellaire.
- Désormais, grâce aux progrès des techniques d'IRM, on peut les reconnaître in vivo.
- L'IRM a considérablement fait évoluer leur connaissance et constitue la base des classifications cliniques actuellement utilisées.

- Tous nos patients étaient explorés par examen IRM qui n'est pas toujours facile à réaliser (durée longue, nécessitant une immobilité totale, et une anesthésie obligatoire surtout chez les petits enfants).
- Dans notre série, le diagnostic était porté principalement sur les données de l'imagerie (IRM). les malformations corticales décelées étaient présentées selon la classification la plus communément admise, développée par Dobyns et Barkovich, [1,2, 3,4] et qui distingue trois groupes de malformations corticales en fonction de l'événement altéré au cours du développement : (Tableau 1). [4]
  - Les troubles de la prolifération neuronale et gliale
  - Les troubles de la migration neuronale
  - Les troubles de l'organisation corticale

Toutefois, ces malformations sont parfois liées à une perturbation de plusieurs étapes du développement, dans ce cas, on considère la première étape du développement cortical altéré.

Dans les résultats obtenus dans notre série :(Figure 4)

- Les troubles de la migration neuronale prédominent, et les Lissencéphalies sont majoritaires dans cette catégorie.
- Ensuite, les troubles de l'organisation corticale (Schizencéphalie+++)
- Les troubles de la prolifération neuronale et gliale occupent la troisième position avec une prédominance pour la Sclérose tubéreuse de Bourneville et la Dysplasie corticale focale.
- La comparaison avec la littérature n'a pas été faite, car Il n'existe pas d'études épidémiologiques sur la prévalence des MDC et l'incidence n'est pas connue.

# <u>1° malformations liées à des</u>

troubles de la prolifération neuronale

et gliale ou de l'apoptose :

- Ce groupe est caractérisé par l'augmentation ou la diminution du nombre des neurones et souvent de la glie.
- Ces anomalies sont secondaires à une prolifération anormale, à une anomalie de l'apoptose ou à une combinaison des deux [47, 48].
- Les types les plus fréquents de micro ou de macrocéphalie ne sont pas inclus dans cette classification car dans ces cas la structure cérébrale apparaît normale.
- Les malformations de la prolifération neuronale ou gliale peuvent être diffuses ou localisées.
- Certaines de ces malformations localisées avec des cellules anormales sont classées parmi les tumeurs (Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques, Gangliogliome et Gangliocytome).

# a) <u>Hémimégalencéphalie : (HME)</u>

### Définition :

- L'hémimégalencéphalie (HME) ou mégalencéphalie unilatérale est une malformation cérébrale congénitale rare, caractérisée par une croissance excessive limitée à un hémisphère cérébral (Barkovich *et al.* 2005).
- L'HME diffère des autres malformations cérébrales par son extrême asymétrie ne correspondant à aucun stade normal du développement cérébral humain [49].
- La surcroissance touche une partie ou tout un hémisphère, ou un hémisphère entier et une partie de l'autre hémisphère. Il s'y associe une dilatation ventriculaire homolatérale et épaississement cortical avec indifférenciation substance blanche/ substance grise [20].

- Dans le cerveau touché, différentes malformations corticales peuvent être observées, incluant Polymicrogyrie, hétérotopie de SG et pachygyrie. Elles sont décelables dans l'hémisphère atteint mais peuvent être aussi observées dans l'autre hémisphère [22].
- Toutefois, l'hémimégalencéphalie a été observée au cours de plusieurs syndromes comme le syndrome de Klippel-Trenaunay [50], le nævus épidermique [51], l'hypo mélanose de Ito [52] ou la sclérose tubéreuse de Bourneville [53].

#### Anatomopathologie

- Il existe une perte de la lamination corticale avec absence de démarcation entre substance blanche et substance grise,
- Présence de neurones géants (Figure 5) et de cellules gliales multi nucléées et parfois de cellules ballonnisées [10].



*Figure 5. Coupe microscopique montrat un cortex dysplasique avec des neurones géants dysmorphique.* [49]

#### Pathogenèse :

- L'HME est habituellement considérée comme un trouble de la migration neuronale (neuroblaste), se produisant entre le troisième et le cinquième mois de gestation. Mais les études histopathologiques faites par Flores-Sarnat (2002) suggèrent un trouble plus précoce correspondant à une anomalie de la lignée cellulaire génétiquement programmée, autour de la troisième semaine de gestation, au moment de l'établissement de l'asymétrie hémisphérique.
- D'autres auteurs ont mis en avant un effet possible des facteurs de croissance épidermique sur la prolifération excessive et l'hypertrophie des cellules nerveuses mises en évidence dans l'HME.
- Enfin, certains articles considèrent l'HME comme un néoplasme [54].
- Des gènes « organisateurs », responsables de la symétrie droite-gauche du névraxe mais aussi responsables de la symétrie du reste du corps par rapport aux vertèbres, ont été identifiés.
- certains gènes sur le chromosome X (Zic3) qui sont responsables, chez l'homme, d'échecs du développement de l'asymétrie normale droitegauche du corps tels que *situs solitus, situs ambigus* ou, dans les formes extrêmes, de *situs in versus* dans la position des viscères [55].
- Des anomalies de gènes mitogènes, qui interagissent avec les gènes d'asymétrie ou de latéralisation, pourraient expliquer quelques cas d'HME où l'hémisphère plus gros est excessivement cellulaire.
- De plus, d'autres anomalies génétiques, concernant les gènes régulant l'apoptose agissant aussi de façon asymétrique, sont suspectées.
- Enfin, les facteurs trophiques pourraient aussi jouer un rôle important et sont, eux aussi, génétiquement régulés [49].

## Classification :

Il existe trois types d'HME (tableau 3) :

- Les HME isolées : surviennent de façon sporadique sans hypertrophie hémi corporelle, ni atteinte systémique, ni cutanée.
- L'HME syndromique : est associée à d'autres maladies, principalement des syndromes neurocutanés qui ont un mode de transmission mendélienne et souvent sont associés à une hypertrophie hémi corporelle.
- L'HME globale : il y a en plus une augmentation de la taille de la moitié du tronc cérébral et du cervelet. C'est la forme la plus rare qui fut décrite pour la première fois par Hallervorden en 1923 ; elle peut être isolée ou syndromique (Flores-Sarnat, 2002) [49].

#### Tableau 3. Classification des hémimégalencéphalies

Isolées
Syndromiques
Syndrome du nævus épidermique
Syndrome de Klippel-Trénaunay-Weber
Syndrome de Proteus
Hypo mélanose de Ito
Neurofibromatose
Sclérose tubéreuse de Bourneville
Autres : syndrome d'Aicardi, maladie de Hirschsprung
Globales

#### <u>Clinique</u>

Le tableau clinique associe :

- Un retard mental, une hémiparésie et une hémianopsie controlatérales et une épilepsie qui débute le plus souvent au cours de la première année de vie.

- La présentation précoce est celle d'une encéphalopathie épileptique avec *suppression-burst* en période néonatale et d'un syndrome de West chez le nourrisson.

-Ultérieurement, une épilepsie partielle sera principalement observée, une épilepsie partielle continue est possible [10].

 Parfois les circonstances de découverte se font lors de l'exploration des syndromes (klippel trenaunay, nævus épidermique, Syndrome de Proteus *(figure 6)* hypo mélanose de Ito, Sclérose tubéreuse de Bourneville) [10,20].



Figure 6. Jeune garçon de 7 ans présentant une hémimégalencéphalie gauche et opéré d'une hémisphérotomie gauche pour une épilepsie sévère. Noter l'asymétrie faciale avec une hypertrophie de l'hémiface gauche et une hyperpigmentation cutanée ipsilatérale à l'hémimégalencéphalie [49].

L'IRM est la méthode de choix et montre :

- Une augmentation de volume de la substance blanche de l'hémisphère pathologique qui comporte des anomalies de signal et une avance de maturation.
- Le cortex apparaît épais de façon unilatérale avec une mauvaise différenciation blanc-gris.
- La substance blanche présente un hyper signal fréquent sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR, et un volume souvent augmenté mais parfois diminué.
- La dysplasie corticale est variable et peut prendre l'aspect d'une Lissencéphalie, d'une pachygyrie, d'une Polymicrogyrie ou d'une schizencéphalie.
- Hétérotopie de la substance grise.
- Le « signe occipital » correspond à un déplacement important au-delà de la ligne médiane du lobe occipital élargi, pachygyrique ou lissencéphalique qui se déplace vers le côté controlatéral et prend la forme d'un kiwi (*kiwi shape*). Ce phénomène est expliqué par le fait qu'un cerveau sans circonvolution occupe une place plus large, et que la faux du cerveau est plus fine dans sa partie postérieure et offre moins de résistance qu'au niveau frontal.
- Les anomalies du système ventriculaire sont de quatre types :
- Une raideur de la corne frontale
- Une dilatation plus ou moins importante du ventricule latéral
- à l'inverse, une réduction de la taille de la corne frontale
- Une dilatation disproportionnée de la corne occipitale (colpocéphalie).

- Enfin, le corps calleux est souvent asymétrique, plus large et plus myélinisé du côté malformé mais peut aussi être hypoplasique de façon bilatérale, voire absent dans certains cas.
- L'HME globale associe en plus un déplacement ipsilatéral cérébelleux vers la base ou une hypertrophie d'un hémisphère cérébelleux.
- Certains auteurs ont proposé une classification radiologique en trois grades en fonction de la sévérité de l'HME à partir des données radiologiques [49].
- La spectroscopie peut montrer une diminution marquée du glutamate et du Nacétylaspartate dans la SB [50]. Une discrète diminution du Nacétylaspartate dans l'hémisphère controlatéral a également été observée [56].



**Figure 7** : IRM cérébrale chez une fille de 15 mois présentant un retard psychomoteur et épilepsie depuis l'âge de 15 mois montrant une Hypertrophie de l'hémisphère cérébral gauche (étoile jaune) avec élargissement du VL homolatéral.



**Figure 8** : IRM cérébrale chez un Nourrisson de 06 mois présentant une microcrânie congénitale et crises épileptiques, montrant une Hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit avec aspect lisse et épais du ruban cortical et dédifférenciation substance grise-substance blanche.



**Figure 9**:Fille de 15 mois, se présentant dans un tableau d'épilepsie IRM cérébrale objectivant: Hypertrophie de l'hémisphère cérébral gauche avec un cortex épais et lisse (étoile jaune) , élargissement du ventricule latéral homolatéral (flèche rouge).

#### Indicateurs pronostiques :

Sont fonction de :

- La sévérité de l'Hémiparésie
- Caractère lisse de la surface corticale
- Et la présence d'une activité β sur l'EEG [20].

#### <u>Prise en charge</u>

- La majorité des antiépileptiques essayés, le plus souvent en poly thérapie, sont en général peu ou pas efficaces.
- La déconnexion hémisphérique paraît, à ce jour, la meilleure solution pour contrôler les crises et doit être pratiquée par des équipes de neurochirurgie pédiatrique habituées à pratiquer ce geste opératoire [57,58].
- Un EEG-vidéo est indispensable pour enregistrer tous les types de crises et s'assurer que leur point de départ reste du côté de l'hémisphère pathologique.
- A l'heure actuelle, l'hémisphérotomie anatomique a été abandonnée en raison des complications sévères parfois létales à distance de l'intervention.
- Les techniques d'hémisphérotomie par voie verticale para sagittale ou par voie latérale sont largement utilisées avec un pourcentage de guérison allant de 50 à 70 % des enfants présentant une malformation corticale hémisphérique [49].

# b) <u>Sclérose tubéreuse de Bourneville : STB</u>

#### <u>Définition :</u>

- Décrite par Bourneville en 1880 puis par Vogt en 1908, la sclérose tubéreuse est une affection multi systémique du groupe des phacomatoses, touchant principalement le système nerveux, la peau, le cœur et les reins.
- Sa transmission est autosomique dominante à pénétrance variable. Les antécédents familiaux sont inconstants ; 75 % des cas se présentent comme des formes sporadiques [2, 10,20].
- Les signes neuroradiologiques notamment en IRM font partie des critères diagnostiques de cette affection [59].

#### <u>Mécanisme</u>

 Les gènes en cause ont été récemment identifiés : TSC1 porté par le chromosome 9q34 codant pour l'hamartine et TSC2, situé sur le chromosome 16p13 codant pour la tubérine [2, 60]. Ces gènes caractérisés comme étant des suppresseurs tumoraux sont également impliqués dans les mécanismes régulant l'adhésion et la migration cellulaires [10,61].

#### Anatomopathologie

 Les lésions cérébrales résultent d'une anomalie de la prolifération, de la migration et de la différenciation cellulaire, responsables du développement d'hamartomes et parfois de tumeurs.

- Les lésions caractéristiques associent des tubers corticaux en nombre variable, disséminés à la surface des hémisphères et des nodules sousépendymaires qui se calcifient progressivement.
- Histologiquement, les tubers sont constitués par une prolifération gliale périphérique associée à une perte de la lamination corticale avec présence de neurones géants anormaux et de volumineuses cellules ballonnisées d'origine gliale (*balloons cells*) comparables à celles observées dans les DCFT.
- Des malformations angiomateuses ont également été rapportées.
- Des tumeurs à cellules géantes sous-épendymaires sont présentes dans 10 à 15% des cas.
- Enfin, des foyers de dysplasie corticale focale peuvent également être observés [10].

#### <u>Clinique</u>

- La symptomatologie clinique est dominée par l'épilepsie qui débute souvent avant l'âge de 1 an, et Le retard mental. Les troubles du comportement de type autistique sont aussi fréquents.
- Les lésions cutanées comprennent les adénomes sébacés faciaux de Pringle, caractéristiques de l'affection mais se développant en cours d'évolution (2 – 4 ans), les taches achromiques visibles à la naissance et les taches rétiniennes.
- Les lésions viscérales intéressent principalement les reins (hamartomes) et le cœur (rhabdomyomes).
- Des formes frustes de STB, révélées par une épilepsie sans retard mental ni lésions cutanées ont également été décrites [10].

#### Imagerie :(Figures 10,11, 12, 13,14et 15)+++++

L'IRM cérébrale permet d'identifier :

les tubers corticaux :

- Hamartomes faisant saillie dans le cortex sous forme d'hyper signaux triangulaires cortico-sous-corticaux sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR et en hypo signal T1.

- 10% des tubers se rehaussent après injection de gadolinium.

- Des calcifications et une nécrose centrale sont possibles.

Les nodules sous épendymaires :

- se présentent comme des formations arrondies irrégulières saillant dans les ventricules, plus ou moins hypo intenses en fonction du degré de calcification.

- Parfois aspect en cible (en T2) : centre en hypo signal et périphérie en hyper signal.

- Rehaussement nodulaire ou annulaire

Les tumeurs à cellules géantes :

- Prolifération des cellules astrocytaires et des cellules géantes.

- Localisation préférentielle : sous-épendymaire, en regard des trous de Monro.

- En iso/hypo signal T1 et hyper signal T2.

- Rehaussement intense après injection de contraste

Anomalies de la substance blanche :

- Aspect en hyper signal en séquence pondérée T2 pouvant être linéaire ou curviligne s'étendant du cortex vers la paroi ventriculaire.



**Figure 10** : IRM cérébrale Chez un enfant de 3 ans, suivi pour épilepsie et retard psychomoteur objectivant des Nodules sous épendymaires au niveau des carrefours ventriculaires en iso signal FLAIR et des Tubers corticaux en hyper signal FLAIR.



**Figure 11**:Patient de 19 ans, présentant des crises d'épilepsie dès l'âge de 04ans IRM cérébrale montrant:

- Nodule sous épendymaire présentant un aspect en cible avec un centre en hypo signal et une périphérie en hyper signal sur les séquences T1 et FLAIR (flèche bleu).
- Noter la présence de tubers corticaux (flèche verte).



Figure 12 : Même patient: IRM cérébrale montrant: Nodules sous épendymaires rehaussés de façon annulaire (flèche bleu). hypo signal T2\* témoignant de leur calcification (flèche rouge).



Figure 13 : Astrocytome à cellules géantes : IRM cérébrale chez un patient de 21 ans, Suivi pour sclérose tubéreuse de Bourneville objectivant des lésions solidokystique, centrée sur le trou de monro droit (flèche verte droite), responsable d'une hydrocéphalie , la composante tissulaire est en discret hyper signal T2 , rehaussée intensément après contraste , avec des calcifications visibles sur la séquence T2\* (flèche rouge). A noter des nodules sous épendymaires (flèches vertes gauches).



**Figure 14**: IRM cérébrale chez un enfant de 21 ans, suivi pour sclérose tubéreuse de Bourneville objectivant des anomalies de la SB sous corticale sous forme d'hyper signaux linéaires (**flèches jaunes**) ; A noter la présence de nodule sous épendymaire (flèche verte).



#### Facteurs pronostic :

• Les facteurs de mauvais pronostic identifiés lors d'une étude multicentrique rassemblant 70 patients étaient un plus jeune âge de début des crises, l'existence ou l'antécédent de spasmes infantiles, le caractère bilatéral des anomalies EEG et de façon inattendue, la résection complète du tuber prédominant [10,62].

#### Chirurgie :

• En cas d'épilepsie partielle réfractaire, le traitement chirurgical peut s'envisager lorsqu'un seul tuber ou une DCF peuvent être identifiés à l'origine des crises [10,20,63].

# c) <u>Dysplasie corticale focale (DCFT) :</u>

#### <u>Définition</u>

- Cette lésion décrite par Taylor et al en 1971 [64], est considérée comme la principale cause d'épilepsie réfractaire au traitement médicale, et caractérisée par des anomalies cytoarchitecturales majeures.
- Les DCFT représentent actuellement 3 à 8% des diagnostics histologiques dans les séries générales de chirurgie de l'épilepsie et plus de 25% dans les séries pédiatriques.

#### Anatomopathogie et génétique

- L es DCFT sont caractérisées par des anomalies cytoarchitecturales majeures associant une perte de la lamination corticale avec présence de neurones géants dysmorphiques et de cellules ballonnisées d'origine gliale ou *balloons cells* [65].
- Elles présentent des similitudes histopathologiques avec les lésions observées dans l'hémimégalencéphalie et la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
- La localisation est principalement extra temporale, en particulier au niveau du cortex frontocentral, de taille variable allant des formes microscopiques à des formes très volumineuses, englobant toute l'épaisseur du manteau cortical jusqu'à la paroi ventriculaire [8,20].

# <u>Génétique</u>

 Il s'agit de mutation dans le gène CNTNAP2 ; Des études récentes ont mis en évidence aussi des anomalies au niveau d'un des gènes impliqués dans la STB (*TSC1*), constituant un argument supplémentaire pour établir une relation pathogénique entre ces deux affections [10].

#### <u>Clinique</u>

- Les DCFT sont révélées par une épilepsie partielle sévère débutant dans la première enfance. Des spasmes infantiles précédant les crises partielles peuvent s'observer chez le nourrisson.
- Un déficit neurologique en rapport avec le siège de la lésion est fréquemment observé [37,66].
- Un retard psychomoteur et des troubles cognitifs parfois très sévères sont rapportés
- L'électroencéphalographie (EEG) inter critique peut contribuer au diagnostic en montrant dans la moitié des cas une activité de pointes rythmiques continues ou subcontinues concordantes avec le siège de la lésion [10,35, 37].

#### IRM : (Figure 16 ,17 et 18)+++++

- Epaississement du cortex.
- Mauvaise différenciation substance blanche/ substance grise.
- Signal anormal (hyperT2) du cortex et surtout de la substance blanche adjacente, qui peut avoir un aspect en bande s'étendant jusqu'au ventricule.
- Lorsque l'IRM est normale, la scintigraphie cérébrale (PET avec utilisation de 18FDG ou SPECT avec 99 m TcHMPAO) [67] ou la magnétoencéphalographie [68] peuvent permettre la détection du foyer épileptogène, guidant la réalisation d'une nouvelle IRM [69]. Les tumeurs astrocytaires représentent un important diagnostic différentiel des DCF.



**Figure 16** : IRM cérébrale, chez un patient de 10 ans présentant un retard mental et épilepsie, montrant un épaississement focal du cortex occipital droit (flèche bleu) avec anomalie de signal de la SB adjacente en hyper signal FLAIR (flèche jaune).



Figure 17 : Patient de 23ans, présentant une épilepsie secondaire.IRM cérébrale montrant:Epaississement focal du cortex frontal para sagittal droiten hyper signal T2,hypo signal T1, nonrehaussé après contraste (flèches rouges) : Dysplasie corticale



Figure 18 : Patiente de 26 ans, épilepsie partielle IRM cérébrale objectivant: Épaississement focal du cortex pariétal droit avec hyper signal T2 et FLAIR de la SB adjacente (flèches vertes).

#### <u>Traitement</u>

 Dans les cas d'épilepsie réfractaire avec une parfaite concordance entre sémiologie ictale et imagerie anatomique et fonctionnelle, la résection du foyer dysplasique peut permettre de réduire ou d'arrêter la survenue des crises [22,70, 71].

# d) <u>Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales (DNET) :</u>

# (Figure 19) :

#### **Définition**

- Les (DNET) sont des tumeurs de nature gliale localisées dans le cortex.
- Elles se comportent comme des lésions stables, sans potentiel évolutif carcinologique et ont un caractère épileptogène intrinsèque.
- Isolées par C. Daumas- Duport [72] à partir de prélèvements corticaux issus de la chirurgie de l'épilepsie.
- Elles représentent 20 % des MDC observées chez l'adulte jeune et correspondent à environ 20 % des étiologies retrouvées dans les séries de chirurgie de l'épilepsie.
- Les DNET peuvent s'observer dans n'importe quelle région sus-tentorielle mais la localisation temporale est de loin la plus fréquente [34 72,73].

### <u>Anatomopathologie</u>

- Les DNET sont des tumeurs polymorphes dont l'élément le plus caractéristique consiste en une composante glioneuronale spécifique faite de colonnes perpendiculaires à la surface corticale, formées de faisceaux d'axones entourés d'oligodendrocytes. Cette composante spécifique qui est isolée dans les formes simples ou associée à une prolifération tumorale gliale multi nodulaire ainsi qu'à une désorganisation corticale dans les formes complexes.
- Les formes non spécifiques sont constituées par une prolifération gliale de type variable oligodendrocytaire, astrocytaire ou mixte.

 La présence de neurones inclus dans le tissu tumoral et l'association à des troubles de l'organisation corticale peuvent expliquer le caractère épileptogène de ces lésions [15].

#### <u>Clinique</u>

- La présentation clinique associe une épilepsie partielle le plus souvent pharmaco résistante, débutant dans la seconde enfance sans signes d'hypertension intracrânienne ni de déficit neurologique évolutif.
- Il n'y a pas de retard mental sauf en cas de début précoce de l'épilepsie mais des déficits cognitifs en rapport avec l'épilepsie chronique sont cependant fréquents.
- on observe le plus souvent un rapport étroit entre la séméiologie des crises et le siège de la lésion.
- L'EEG inter critique montre des anomalies focales ou régionales à type de pointes et d'ondes lentes de localisation concordante avec le siège de la lésion.
- L'EEG critique est caractérisé par des décharges rapides suivies d'activités rythmiques lentes ou de décharges d'emblée rythmiques lentes, laissant place en postcritique à des activités lentes delta-prolongées.

### *Imagerie : (Figure 19) +++++*

- la caractéristique commune est représentée par la topographie corticale de La tumeur.
- Lorsque celle-ci est volumineuse, le cortex peut prendre un aspect mégagyrique et la lésion paraît s'étendre dans la région sous-corticale mais il n'y a pas d'effet de masse ni d'œdème péri lésionnel.

- Les DNET spécifiques : L'aspect le plus caractéristique est la forme pseudo kystique ou pseudopolykystique, franchement délimitée du cortex environnant, en hypo signal franc sur les séquences pondérées en T1, en hyper signal superposable sur les séquences T2 et FLAIR. Dans ces formes, une empreinte osseuse peut être observée. Cet aspect radiologique est essentiellement observé dans les formes simples et complexes. Des calcifications peuvent être présentes ainsi que des vaisseaux anormaux de type hamartomateux. Une prise de contraste peut être observée.
- Les DNET non spécifiques : sont en iso signal ou discret hypo signal plus ou moins hétérogène sur les séquences pondérées en T1 et comportent un hyper signal souvent plus étendu sur les séquences T2 et FLAIR. [10, 15].
- Selon les caractéristiques des anomalies de signal sur les différentes séquences et leur caractère plus ou moins bien limité, on distingue les formes mégagyriques homogènes, hétérogènes (type 2 A et 2 B) et diffuses (type 3).
- L'étude du métabolisme glucosé en fluorodésoxyglucose (FDG)-TEP objective des anomalies plus étendues que celles visibles en IRM. l'étendue de l'hypo métabolisme est concordante avec la zone épileptogène et les voies de propagation des décharges ictales.



#### <u>Chirurgie</u>

- Le traitement chirurgical permet la guérison de l'épilepsie dans plus de 80
   % des cas, sans risque de récidive même si l'exérèse chirurgicale est incomplète [2, 75].
- Le geste chirurgical peut se limiter en une exérèse tumorale simple ou étendue au cortex péri lésionnel. Une gyrectomie ou une cortectomie incluant ou non les structures temporales internes peuvent être indiquées en fonction de l'étendue de la zone épileptogène [15].

# e) Gangliogliome :

### **Définition**

• Les gangliogliomes sont des tumeurs bénignes mixtes.

 Histologiquement, ils sont caractérisés par la présence des neurones binucléés de grande taille au sein d'une composante tumorale gliale comprenant des infiltrats inflammatoires.

• L'association avec des anomalies corticales de type dysplasique est fréquente. Ces tumeurs sont principalement localisées dans le lobe temporal.

# <u>Clinique</u>

ils présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les DNET.

### Imagerie (Figure 20) ++++++

- Lésion solide de signal variable (généralement hypo ou iso T1 et hyperT2) avec prise de contraste variable.
- Composante kystique généralement unique.
- Calcifications possibles.
- Absence d'effet de masse et d'œdème péri lésionnel.
- Les gangliogliomes se distinguent des DNET par la présence plus fréquente d'une composante kystique et de calcifications.



**Figure 20** : IRM réalisée chez un patient âgé de 36 ans, présentant un tableau clinique d'épilepsie partielle complexe secondairement généralisée objectivant une :

 lésion temporale, cortico-sous-corticale gauche (étoile orange)
 présentant une composante kystique unique (flèche bleu) entourée par une collerette en hypo signal T2\* (calcification) (flèche rouge) . Cette
 lésion ne se rehausse pas après injection du PC (flèche orange) :
 Gangliogliome

### <u>Pronostic</u>

 La possibilité d'une évolution maligne, bien que rare, fait réserver le pronostic.

# <u>Traitement</u>

 Le traitement est chirurgical ; l'exérèse lésionnelle doit être aussi complète que possible. En cas d'exérèse incomplète, une surveillance systématique en IRM est recommandée [2]. 2) Malformations de la migration

<u>neuronale :</u>

- La majorité des anomalies de cette catégorie appartient à deux entités majeures : le spectre des agyrie-pachygyrie et celui des hétérotopies.
- Ces anomalies ont souvent une origine génétique et peuvent être liées au sexe.
- Les possibilités de traitement chirurgical sont pauvres en cas d'épilepsie réfractaire.

# a) Lissencéphalie (agyrie), pachygyrie :

### **Définition**

 Le terme de Lissencéphalie ou agyrie, désigne une apparence lisse du cerveau qui est dépourvu de gyri et de sillons.

### Anatomopathologie :

 Cette malformation se manifeste par une surface cérébrale lisse, un cortex anormalement épais composé de 4 couches anormales *(Figure 21)*, une hétérotopie neuronale diffuse, des dysplasies et des ventricules élargis et dysplasiques [22,76].



Figure 21: Cortex à 4-couches [77]

- I : couche moléculaire
  II : couches V et VI du cortex normal
  III: couche peu cellulaire
  IV : épaisse bande de neurones hétérotopiques
- L'agyrie (Figure 22) [77] fait référence à un cortex épais sans sillons décelables.
- La pachygyrie (Figure 23) [77] à la différence de l'agyrie comporte quelques sillons discernables.



Figure22



Figure23

- Il existe de multiples formes de lissencéphalie, et un certain consensus a été atteint sur une classification [78], qui tient compte à la fois des données cliniques, radiologiques et génétiques [79], et à partie de laquelle on peut distinguer cinq grandes familles de lissencéphalies :
- Les lissencéphalies classiques et ses variantes :
- <u>Les lissencéphalies classiques : type 1</u>

Ce groupe comporte un spectre macroscopique allant de l'agyrie-pachygyrie jusqu'à l'hétérotopie laminaire sous-cortical :

✓ <u>Lissencéphalie due aux anomalies du gène LIS1 (lissencéphalie isolée ou</u>

#### <u>syndrome de Miller Diecker) :</u>

- L'origine des troubles serait un ralentissement ou un retard de la migration neuronale, rattaché à une délétion ou une mutation du gène LIS1 (17p13.3), sur un mode de transmission autosomique dominant.
- Cette anomalie chromosomique peut être responsable soit d'une lissencéphalie isolée, soit d'un syndrome de Miller Diecker qui correspond à une forme plus sévère, associée à une dysmorphie faciale et des malformations viscérales, si l'anomalie est plus importante et associée à une atteinte d'autres gènes du même locus.
- ✓ <u>Lissencéphalie due aux anomalies du gène double cortine (gène DCX)</u>
- L'atteinte du gène DCX (Xq22.3-q23) est responsable de lissencéphalie chez les garçons et d'hétérotopie laminaire sous-cortical chez les filles.
- ✓ <u>Lissencéphalie type 1 inexpliquée</u>
- Est un diagnostic d'élimination, évoqué si le bilan génétique est normal.
- Les lissencéphalies variantes de la forme classique :

A la différence de la forme classique, ce groupe est caractérisé par l'association à d'autres anomalies extra corticales :
- Lissencéphalie liée à l'X avec agénésie du corps calleux (gène ARX)
- <u>
  Lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse :
  </u>
- C'est la forme la mieux connue, de transmission autosomique récessive, possiblement liée à une anomalie du gène RELN situé sur le chromosome 7 [80].
- Le tableau clinique associe une hypotonie axiale observée à la naissance avec développement progressif d'une spasticité des membres. Une microcéphalie est fréquente. Le retard mental est sévère, l'épilepsie est précoce.
- ✓ <u>Microlissencéphalie</u>

#### Les lissencéphalies pavimenteuses (Type 2):

(Syndrome de Walker Warburg, dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama et *muscle-eye-brain disease):* 

- La lissencéphalie de type 2 appelée également « lissencéphalie en pavé » en raison de l'aspect du cortex.
- Le cortex anormal est épaissi avec des groupes irréguliers de neurones, des cicatrices glio-vasculaires ainsi que des aires d'hétérotopies.
- Ces anomalies pourraient être le résultat d'une migration excessive des neurones et de la glie au travers des espaces de la membrane gliale limitante [20,81].
- Cette lissencéphalie de type 2 est fréquemment associée à des maladies neuromusculaires et des malformations oculaires comme lors du syndrome de Walker-Warburg, de la maladie muscle-yeux -cerveau ou de la dystrophie congénitale musculaire de Fukuyama [22,43].

73

#### *Imagerie : +++++*

Lissencéphalie (type1) : (Figure 24, 25et 26)

En IRM: 6 grades ont été définis:

- Grade 1: Agyrie diffuse.
- Grade 2: Agyrie diffuse en dehors de quelques sillons superficiels dans

les régions frontales ou postérieures.

- Grade 3: Pachygyrie frontale et agyrie postérieure.
- Grade 4: Pachygyrie diffuse.
- Grade 5:Pachygyrie associée à une hétérotopie en bande sous corticale.
- Grade 6: Hétérotopie en bande sous corticale.
- Lissencéphalie (type2) : (Figure 27)

Cette malformation complexe comprend :

- Un aspect en pavé du cortex,
- Des anomalies de la SB, un élargissement des ventricules,
- Un petit tronc cérébral et un petit cervelet polymicrogyrique.



**Figure 24 : Lissencéphalie type 1 : I**RM cérébrale réalisée chez un Nourrisson de 7 mois, présentant des convulsions et hypotonie, objectivant : Aspect épaissi et lisse du ruban cortical avec Pachygyrie fronto-temporale (flèche orange) et agyrie postérieure (flèche jaune).



Figure 25 : Lissencéphalie type 1 : Enfant de 16 mois, crise d'épilepsieIRM cérébrale objectivant:Aspect épaissi du ruban cortical avec agyrie diffuse (flèches jaunes)en dehorsde quelques sillons superficiels dans les régions frontales (flèches bleus).en dehors



Figure 26 : Lissencéphalie type 1 : Patiente de 30 ans, crise d'épilepsie

IRM cérébrale objectivant: Epaississement harmonieux du ruban cortical insulaire droit avec élargissement de la vallée sylvienne en regard (flèches oranges).



#### b)° Les hétérotopies :

**Définition** 

- Les hétérotopies neuronales correspondent à des agrégats de substance grise en position ectopique en raison d'une anomalie de la migration.
- Aisément reconnaissables en imagerie.
- Elles sont classées selon des critères morphologiques et topographiques en :

- Hétérotopies laminaires sous corticales (ou hétérotopies en bandes encore appelées double cortex) **(HLSC).** 

 Hétérotopies nodulaires péri ventriculaires (ou sous épendymaires)

- Et sous corticales nodulaires [10].

• L'hétérotopie nodulaire péri ventriculaire (HNPV) :

#### **Définition**

• Les HNPV sont les plus fréquentes des hétérotopies neuronales et représentent la principale cause de MDC découvertes à l'âge adulte.

• Elles sont caractérisées par des agrégats nodulaires de groupes neuronaux situés au contact de la face épendymaire des ventricules latéraux, de façon bilatérale et sensiblement symétrique ou plus rarement unilatérale.

• Les HNPV sont associées à une hétérotopie sous-corticale ou à anomalie de l'organisation corticale dans un tiers des cas [10].

#### <u>Génétique</u>

- Des anomalies génétiques sont identifiées, surtout dans les formes bilatérales diffuses. La mieux définie est une mutation du chromosome Xq28.
- Le gène en cause est FLN1.
- Les mutations du gène filamine1 sont responsables de 80% des cas familiaux d' HNPV, 20% des cas sporadiques, et 10% des cas sporadiques masculin.
- Chez les garçons, les phénotypes cliniques sont beaucoup plus sévères avec plus d'anomalies associées (hypoplasie cérébelleuse et syndactylie, syndrome des intestins courts, néphrose congénitale ou des dysplasies fronto-nasales, anomalies de l'hémostase et du développement du système vasculaire) [20].
- L'étiologie peut être acquise (réaction de gliose secondaire à une infection à cytomégalovirus [CMV] perturbant la migration des neurones au sein du cortex).
- Des mutations autosomiques récessives dans un gène mineur ARFGEF2 sont responsables d'exceptionnelles formes d'hétérotopies périventriculaires avec microcéphalie, hypoplasie du corps calleux et une atrophie corticale progressive. Cliniquement les patients présentent une encéphalopathie sévère progressive pouvant être associée à une cardiomyopathie [21, 82,83].

#### <u>Clinique</u>

 L'épilepsie est fréquente (durant la deuxième décade de vie, mais parfois beaucoup plus tardivement).

- Les troubles cognitifs sont plus fréquemment rencontrés dans le groupe des HNPV bilatérales diffuses que dans le groupe des HNPV focales unilatérales. L'incidence des troubles cognitifs semble également liée à la présence de malformations associées (Malformation de Chiari II, syndrome d'Aicardi, encéphalocèle basilaire, schizencéphalie, agénésie du corps calleux; ou de malformations viscérales).
- Parfois cette affection est découverte à l'occasion de troubles métaboliques (syndrome de Zellweger, Adrénoleucodystrophie).

 Les manifestations cliniques dépendent du siège mais aussi de l'importance des lésions.

parfois la découverte est fortuit [84,85].

 Les données concernant l'organisation de la zone épileptogène sont peu nombreuses, il semble que celle-ci soit nettement plus étendue que la zone hétérotopique [10,86].

leur caractère épileptogène intrinsèque est déterminé en SEEG.

#### Imagerie (Figure 28 , 29)+++++

- L'IRM dans l'HPNV est caractéristique avec des nodules ronds ou ovoïdes iso-intenses à la substance grise, de topographie péri ventriculaire et conférant à la lumière ventriculaire un aspect festonné et ne se rehaussant pas par le produit de contraste. [10, 84,85]
- Le nombre et le caractère uni-ou bilatéral des nodules d'hétérotopie sont variables.
- L'HNPV se différencie des nodules sous épendymaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui se rehaussent et qui peuvent se calcifier [18].



**Figure 28 : HPNV** chez une fille de 12 ans, syndrome d'hypertension intracrânienne .L'IRM cérébrale a révélé des Anomalies de signal nodulaires bilatérales diffuses, faisant protrusion dans les ventricules latéraux.



Figure 29 : HPNV : Patient de 36 ans présentant des crises d'épilepsie évoluant depuis 6 ans

L'IRM cérébrale a montré: images nodulaires de même signal que le cortex, bordant la corne occipitale et le confluent du ventricule latéral gauche (flèches vertes).

#### <u>Traitement</u>

- Le traitement chirurgical peut être proposé en cas d'épilepsie partielle réfractaire mais les résultats sont aléatoires [10,87].
- La pratique de thermolésions par voie stéréotaxique pour la destruction ou la déconnexion du réseau épileptogène est une alternative à la chirurgie d'exérèse et s'est avérée efficace [10].

 Les hétérotopies laminaires sous-corticales (HLSC) ou hétérotopies en bandes ou en double-cortex :

#### <u>Génétique</u>

- Il s'agit de mutations hétérozygotes dans le gène DCX qui représentent 100% des cas familiaux de HLSC et une forte majorité (53% à 84%) des cas sporadiques [89, 90].
- Des rares cas d'individus masculins atteints de HLSC présentent des mutations faux- sens hémizygotes dont les conséquences protéiques sont prédites comme étant faiblement dommageables ou à l'état de mosaïque somatique [91]. Quelques cas de patients masculins présentant des mutations faux-sens parfois mosaïques de *LIS1* ont également été décrits [92].

#### <u>Clinique :</u>

- Retard mental minime, crises convulsives dès l'enfance.
- Les HLSC se présentent en IRM comme un ruban de substance grise doublant le cortex de façon bilatérale, symétrique ou asymétrique, localisé dans la substance blanche entre les ventricules et la surface corticale
- La surface corticale sous-jacente est habituellement normale



**Figure 30**: Patiente de 17 ans présentant des crises épileptiques généralisées et chez qui l'IRM cérébrale a montré: Large bande de SG bilatérale et symétrique (flèche orange) séparée du cortex par une fine bande de SB (flèche rouge).

#### <u>Traitement</u>

 Les épilepsies associées à ce type d'anomalies diffuses ont jusqu'à présent été considérées comme ne relevant pas du traitement chirurgical. Cependant, une exérèse intéressant la bande sous corticale et la zone de cortex correspondante a pu être proposée dans certains cas après identification d'une zone épileptogène focale en SEEG [10,88].

- Les hétérotopies sous corticales :
- Elles sont moins fréquentes que les HNPV
- Les hétérotopies nodulaires sous-corticales se présentent comme des masses de substance grise situées en pleine substance blanche.
- Elles sont de taille variable pouvant aller jusqu'à plusieurs centimètres. Le cortex en regard est mince et peu plissé, une anomalie du corps calleux et des noyaux gris est fréquente.
- Macroscopiquement, on distingue les formes purement nodulaires, les formes curvilinéaires et mixtes.
- Les formes curvilinéaires correspondent à des nodules de substance grise en contiguïté avec une zone de cortex enfoui. Dans ce cas, la présence de larges vaisseaux et de liquide céphalorachidien intra hétérotopique peut être observée [10].
- Les hétérotopies sous corticales sont souvent sporadiques.

#### Clinique :

- L'épilepsie est partielle, elle débute dans la première décade de vie.
- Les troubles neurologiques et cognitifs sont fréquents, en rapport avec la taille de l'hétérotopie et l'existence de lésions associées [10].

#### *Imagerie (Figure 31, 32)+++++*

En IRM, on décrit

- Plages iso intenses à la SG multi nodulaires ou linéaires courbes interposées entre la surface ventriculaire et le cortex.
- Le cortex sus-jacent est fin avec de petit gyri et des sillons peu profonds.
- Le volume de l'hémisphère atteint est réduit en raison de la pauvreté de la SB.
- Le corps calleux est agénésique ou hypoplasique (70% des cas) avec souvent des kystes inter-hémisphériques [20].



Hétérotopie nodulaire sous corticale

**Figure 31** : Patiente de 18ans présentant une épilepsie et chez qui l'IRM cérébrale a objectivé : Plages iso intenses à la SG, multi nodulaires, disséminées anormalement dans la substance blanche sous corticale pariétale gauche.



Figure 32 : Hétérotopie nodulaire sous corticale ; Patiente de 18ans, épilepsie L'IRM cérébrale a révélé:

Plages iso intenses à la SG, multi nodulaires, disséminées anormalement dans la substance blanche sous corticale pariétale gauche (flèches vertes).

#### Traitement :

 Le traitement chirurgical peut s'envisager mais nécessite la réalisation d'exérèses larges après réalisation d'explorations intracérébrales [10,93].

Tableau III. – Présentation	ı clinique et imagerie des différents type	s d'hétérotopies neuronales.	
Type d'hétérotopies	*VqNH	HNSC	HLSC (double-cortex)**
Âge de début de l'épilepsie	moyen 15 ans extrêmes 1,5-39 ans	moyen 6 ans extrêmes 0-9 ans	moyen 5-11 ans extrêmes 0,2-21 ans
Épilepsie	partielle ou généralisée	partielle	partielle ou généralisée
Signes neurologiques	absents	50 à 80 %	50 % (discret)
Déficit cognitif	absent ou discret	50 %	90 % (modéré à sévère)
Critères radiologiques	<ul> <li>nodules en isosignal cortical sur toutes les séquences</li> <li>disposés le long de la paroi ventriculaire</li> <li>nombre et taille variables</li> </ul>	<ul> <li>masse de SG dans la SB de taille variable</li> <li>isolée ou en contiguíté avec le cortex enfoui</li> <li>présence de vaisseaux et de LCR intrahété- rotopique</li> <li>diminution du volume SB</li> <li>amincissement cortical</li> <li>anomalies CC et NG</li> </ul>	<ul> <li>bande de SG séparée du cortex par une couche de SB</li> <li>augmentation de l'épaisseur corticale</li> <li>dilatation ventriculaire</li> </ul>
Localisation	diffus (bilatéral) unilatéral : régions paratrigonale postérieure 50 %, temporale 25 %, frontale 25 %	focal ou bilatéral	diffus (bilatéral)
HNPV : hétérotopies nodulaires périventricu liquide céphalorachidien. · : prépondérance féminine dans les formes b	ilaires ; HNSC : hétérotopies nod ulaires sous-corticales ; HLSC: h vilatérales ; ** : forme à prédominance féminine, spectre des lisses	nétérotopies la minaires sous-corticales ; SG : substance grise, SB : ncéphalies.	substance blanche ; CC : corps calleux ; NG : noyaux grts ; LCR :

3) ° Malformations de l'organisation

### <u>corticale</u>

#### <u>Généralités :</u> Dans ce groupe :

- Les neurones atteignent le cortex, mais ne forment pas les couches normales ou les connections intra corticales.
- Le cortex est épaissi.
- L'aspect de la jonction SG-SB est irrégulier.
- Avec fente de LCS et/ou une altération de la morphologie sulcale.
- L'absence d' hétérotopie de SG.
- Les malformations classiques dans ce groupe sont
  - > la polymicrogyrie sans couches et à 4 couches,
  - > la schizencéphalie
  - > et la dysplasie corticale sans cellules ballonnisées [22].

#### Tableau IV : [14]

Tableau IV. – Présentation clinique et imagerie des malformations du développement cortical résultant d'un trouble de l'organisation corticale. Type de malformation Polymicrogyries Schizencéphalies moyen 5-9 ans Âge de début de moyen 10 ans l'épilepsie extrêmes 0-32 ans extrêmes 0-20 ans 40 à 80 % des cas - partielle (formes unilatérales) Épilepsie - partielle généralisée (formes bilatérales) généralisée (formes bilatérales) - absents ou discrets (formes unilatérales) syndrome operculaire (formes périsylviennes bilatérales) Signes neurologiques - quadriparésie spastique (formes frontales bilatérales) - sévères (formes étendues ou bilatérales) discret ou modéré - absent ou discret (formes unilatérales) Déficit cognitif absent dans certaines formes unilatérales - sévère (formes étendues ou bilatérales) épaississement cortical - fente emplie de LCR allant de la pie-mère au ventricule ou fente fermée Critères radiologiques - irrégularité de la jonction gris/blanc (aspect festonné) - bordée de cortex normal ou polymicrogyrique - élargissement et augmentation de la profondeur des scissures ou des sillons dans les formes mineures - HNPV au contact de la fente périsylvienne ou holosylvienne frontale ou frontopariétale 75 % Localisation postérieures (pariéto-occipitales parasagittales) - pariéto-occipitale 20 % frontales bilatérales - temporale 10 %

#### a) La polymicrogyrie : (PMG)

#### <u>Définition</u>

- La polymicrogyrie est une malformation cérébrale liée à une anomalie de l'organisation corticale secondaire à un défaut de perfusion survenu entre la 20 et 24 ème semaine de gestation [94].
- Le terme de polymicrogyrie désigne une anomalie de la gyration cérébrale caractérisée par un nombre excessif de circonvolutions de petite taille. Les multiples gyri sont séparés par des sillons peu profonds ou des indentations, ou encore fusionnés au niveau des couches moléculaires.
- Ces anomalies gyrales rendent compte de l'aspect festonné du cortex mais aussi de son aspect épaissi en cas de fusion des gyri [14].
- Elles sont habituellement bilatérales, mais peuvent être symétrique ou asymétrique plus ou moins étendues à l'ensemble d'un hémisphère et associées alors à une hypoplasie de l'hémisphère concerné. D'autres malformations peuvent être associées telles que des hétérotopies et/ou une schizencéphalie [94].
- La polymicrogyrie peut être focale ou diffuse qui semble souvent, épargner la région médiale. Les formes partielles touchent typiquement les régions frontales, Périsylviennes et pariéto-occipitales [22,43].

#### Histologie :

 il existe une nécrose laminaire prédominant dans la couche V dans la forme classique, mais d'autres variantes ont été décrites. Il est admis que la polymicrogyrie résulte d'une souffrance corticale d'origine ischémique survenue théoriquement après la 20e semaine de gestation [14].

#### Deux types de polymicrogyrie ont été décrits

- ✓ <u>Polymicrogyrie en couches :</u>
- Ce type survient après la migration neuronale.
- Différentes couches du cortex sont reconnues.
- la polymicrogyrie est soit diffuse soit elle suit les limites artérielles.
- Un déficit perfusionnel ou une hypoxie pourraient être en cause, faisant suites à une infection (CMV+), une intoxication au monoxyde de carbone ou un traumatisme crânien.
- ✓ \_ <u>Polymicrogyrie sans couche</u>
- ce type survient pendant la migration
- les couches du cortex ne sont plus reconnaissables [22].

#### Base génétique

- polymicrogyrie bilatérales péri-sylviennes : A ce jour un seul gène a été impliqué, il s'agit d'une mutation faux sens du gène SRPX2 (Sushi repeatcontaining protein) retrouvée chez un patient présentant une PBP associée avec une épilepsie [95].
- polymicrogyrie bilatérales fronto-pariétales : La cause moléculaire dans la grande majorité des patients atteints de ce syndrome est une mutation à l'état homozygote dans le gène *Gprotein coupled receptor 56 (GPR56)* codant un récepteur transmembranaire. Les mutations du gène *GPR56* sont principalement des mutations faux-sens situées dans le domaine extracellulaire [96].
- Des rares mutations dans les gènes spécifiques des cellules de la glie radiaire et des progéniteurs intermédiaires PAX6 et TBR2 ont été identifiées dans d'exceptionnelles formes de Polymicrogyrie.

#### Clinique (Tableau IV)

La polymicrogyrie se manifeste par :

- Un déficit moteur à type d'hémiplégie ou hémiparésie (la plus fréquente cause d'hémiplégie congénitale), quadriparésie, ou paralysie pseudobulbaire.
- Une épilepsie.
- Un retard mental.
- Une hypotonie, hyperreflexie, contractures et arthrogrypose.
- Les patients ayant un syndrome périsylvien bilatéral congénital présentent un tableau caractéristique fait (paralysie pseudo-bulbaire, une dysarthrie et un retard de développement) [14,22].
- Les anomalies de l'EEG sont polymorphes et dépendent du type d'épilepsie et de la localisation de la polymicrogyrie [14].

#### Imagerie (Tableau IV) ++++++

Les signes radiologiques sont : (Figure 33, 34)

- L'aspect lisse et épaissi du cortex (colmatage de la surface externe corticale par la couche moléculaire).
- Le plissement excessif cortical peut se traduire par un aspect "en choufleur.
- Irrégularité de la jonction substance blanche/substance grise, donnant un aspect festonné au cortex polymicrogyrique.
- Zones de gliose en hyper signal T2 et FLAIR témoignant du caractère tardif de l'anomalie
- L'association avec une fente à lèvres fermées est fréquente [13,20].



**Figure 33** : IRM cérébrale, chez une fille de 2ans présentant un spasme en flexion, montrant : Aspect micropolygyrique du cortex pariétal gauche (étoile jaune) avec élargissement modéré des espaces sous arachnoïdiens en regard.



Figure 34:16 ans, Microcéphalie + retard des acquisitions

L'IRM cérébrale a montré:

 Multiples microgyris fusionnés et séparés par des sillons peu profonds avec épaississement du cortex pariétal droit (flèches vertes).

#### <u>Traitement</u>

 Un traitement chirurgical (soit résection focale de la zone épileptogène, soit hémisphérotomie [94].) peut alors être discuté mais les données préliminaires fournies par les explorations SEEG sont en faveur de réseaux épileptogènes complexes, dépassant largement l'étendue des anomalies structurelles [10].

#### b) La schizencéphalie :

#### <u>Définition</u>

- La schizencéphalie est un désordre rare de développement cortical cérébral qui fait partie des anomalies de la sulcation et de la migration neuronale.
- Elle est définie par la présence d'une fente Trans cérébrale qui est souvent bilatérale et grossièrement symétrique et dont les berges sont soit séparées (lèvres ouvertes) définissant le type I soit fusionnées (lèvres fermées) par une suture épendymo-piale, définissant le type II.
- Le diagnostic anténatal est possible grâce à l'imagerie moderne (surtout l'IRM) [97].
- cette anomalie reste extrêmement rare, de l'ordre de 1,48 à 1,54 / 100000 naissances [98].

#### <u>Histologie</u>

- Elle résulte d'un défaut de perfusion cérébrale à une période critique de la migration neuronale vers la 7e semaine de gestation.
- A cette période, les zones les moins vascularisées, et donc les plus sensibles à une ischémie, sont les parois ventriculaires. Une ischémie localisée de la matrice germinale périventriculaire aboutirait à une fente s'étendant de cette zone périventriculaire détruite jusqu'à la périphérie corticale. La substance grise recouvrant la fente est anormale, épaisse et irrégulière.
- Ces zones de polymicrogyrie et les hétérotopies péri-ventriculaires fréquemment associées seraient secondaires aux modifications ischémiques des zones de matrice germinale voisines moins atteintes.

94

 Les zones transitionnelles chez le fœtus se situent le long des parois ventriculaires. Cela explique l'association classique des schizencéphalies à la dysplasie septo-optique ou à l'agénésie du septum pellucidum [97,99].

#### <u>Génétique</u>

 La survenue d'une schizencéphalie est généralement considérée comme une anomalie sporadique, toutefois une base génétique est constatée lors de certaines schizencéphalies (déficit dans le gène EMX2 situé sur le chromosome 10q26) [14, 97, 99].

#### <u>Clinique (Tableau IV)</u>

 L'expression clinique de la schizencéphalie dépend essentiellement de la bilatéralité de la fente. La taille et le siège de la fente hémisphérique sont deux autres facteurs pronostic tout aussi important.

#### Dans le type II :

 les altérations cliniques surviennent en période néonatale et sont dominées par une microcéphalie, un important retard psychomoteur et des convulsions.

#### Dans le type I :

 le mode de révélation est plus tardif, la schizencéphalie se révèle par une hémiparésie ou une monoparésie controlatérale. L'épilepsie n'est pas constante et les crises sont souvent focales et de traitement difficile [99].

• L'agénésie calleuse associée est un facteur de mauvais pronostic.

#### Imagerie (Tableau IV) ++++++

#### *Dans le type I* :( Figure 38,39)

- Le diagnostic repose sur la mise en évidence de substance grise en amas continu sur toute l'épaisseur du parenchyme du bord ventriculaire au cortex. Il est habituel de noter l'existence d'un petit diverticule partant du ventricule dans la colonne de gris et une invagination des sillons corticaux vers la partie externe de cette colonne.
- Le septum lucidum est habituellement absent.
- Le diagnostic différentiel se pose avec les dysplasies septo-optiques avec hétérotopies.

#### *Dans le type II :* (Figure 35, 36, 37)

- Le signe majeur est l'existence d'une cavité liquidienne de dimensions variables, faisant communiquer le ventricule avec la convexité. Dans les formes étendues bilatérales, une vaste plage liquidienne sans syndrome de masse unit la convexité droite à la gauche en passant par les deux cavités ventriculaires ou le septum a disparu.
- Lorsque cette cavité est très réduite à une simple fente, elle risque de passer inaperçue, surtout en scanner, d'où la supériorité de l'IRM qui mis en évidence la substance grise le long des bords de la cavité.
- Des hétérotopies nodulaires péri ventriculaires et une agénésie du corps calleux peuvent être associées [20].



Figure 35 : IRM cérébrale, chez un enfant de 4 ans présentant des crises d'épilepsie associé à un retard de développement psychomoteur, objectivant : une large cavité liquidienne faisant communiquer le ventricule avec la convexité : Schizencéphalie de type II pariétale gauche (flèches bleus).



Figure 36: Patient de 16 ans, crises d'épilepsie L'IRM cérébrale a montré: Schizencéphalie de type II temporale droite (flèches bleus).





Figure 38 : Fille de 12 présentant des troubles de la marche avec crises d'épilepsie. L'IRM cérébrale a montré: Schizencéphalie de type I pariétale droite (flèche bleu) bordée de substance grise de signal normal, polymicrogyrique (flèche jaune).



#### <u>Chirurgie</u>

• Elle est souvent impossible en raison de la topographie centrale des lésions et la présence de zones épileptogènes étendues [99]

#### c) Microdysgénésies :

#### <u>Définition :</u>

 les microdysgénésies ne peuvent être identifiées que par l'examen microscopique. terminologie non spécifique est en fait utilisée pour décrire des lésions hétérogènes dont les critères diagnostiques font encore l'objet de discussions [14].

#### Histologie : on décrit :

- Les hétérotopies glioneuronales.
- Les hétérotopies neuronales isolées dans la substance blanche, qui sont classées parmi les anomalies de la migration neuronale.
- Et les troubles de la lamination corticale (désorganisation corticale laminaire, agrégats neuronaux dans la couche moléculaire, etc.) qui sont maintenant rassemblés sous le terme générique de Dysplasies corticales focales (DCF) de type 1 ou dysplasies légères.
  - Les malformations hippocampiques sont décrites à part.
  - Les microdysgénésies peuvent être isolées ou associées à d'autres formes de MDC [14].

#### <u>Clinique</u>

- Epilepsie réfractaire.
- Elles sont également suspectées d'être à l'origine de troubles des apprentissages chez l'enfant et de divers troubles mentaux.
- Les corrélations anatomocliniques sont en fait encore incomplètement établies [14].

#### <u>IRM : ++++</u>

#### ✓ <u>DCFT (type 1)</u> :

- Les anomalies en imagerie ne sont pas spécifiques, les plus caractéristiques étant la mauvaise différenciation entre la substance grise et la substance blanche, l'hypoplasie focale et l'atrophie de la substance blanche.
- Leur détection peut être améliorée par la réalisation de PET au FDG, avec coregistration du PET sur l'IRM [14].
- ✓ <u>Les malformations hippocampiques</u> :
- Sont elles aussi d'identification récente grâce à l'imagerie. Les anomalies consistent en un défaut d'enroulement de l'hippocampe en position trop interne par rapport à la fissure choroïde ou d'aspect globuleux et/ou anormalement verticalisé. Ces modifications morphologiques peuvent être isolées ou associées à diverses MDC diffuses ou focales dans le lobe temporal. Elles sont parfois difficiles à distinguer d'une sclérose hippocampique [14].

#### <u>Traitement</u>

- DCFT (type 1): Le traitement chirurgical peut être proposé, mais les résultats sont moins favorables que dans les DCFT (type 2).
- Malformations hippocampiques : Les indications du traitement chirurgical dans les formes pharmaco résistantes sont encore à évaluer. [14].



# I. POINTS FORTS

#### I. <u>POINTS FORTS :</u>

- Les MDC désignent un large spectre de malformations cérébrales constituées pendant l'embryogenèse. Elles sont la conséquence d'anomalies de la prolifération cellulaire, de la migration neuronale et de l'organisation corticale.
- La plupart des MCD peuvent être reconnues sur l'IRM qui constitue la base des classifications actuellement utilisées en clinique. Leur reconnaissance repose sur une analyse spécifique de la séméiologie radiologique.
- Une cause génétique a pu être identifiée pour un grand nombre de MDC, en particulier la STB, les lissencéphalies, les hétérotopies en bandes (double cortex), les HNPV et certaines PMG.
- Les études de larges cohortes de patients et la constitution de groupes homogènes ont permis de mieux préciser le phénotype et le pronostic des différents types de MDC.
- Le tableau clinique est dominé par l'épilepsie qui peut être associée à un déficit neurologique et à un retard mental de sévérité variable.
   L'expression clinique est d'autant plus sévère que l'anomalie est survenue tôt pendant l'embryogenèse et que la malformation qui en résulte a une présentation diffuse ou étendue.
- Les explorations neurophysiologiques (stéréo-EEG, magnétoencéphalographie, IRM fonctionnelle-EEG) et l'imagerie fonctionnelle (TEP, IRM fonctionnelle) permettent d'étudier l'épileptogénèse et les phénomènes de réorganisation fonctionnelles spécifiques à chaque type de MDC.
- La connaissance des bases moléculaires et des mécanismes à l'origine des MDC permet d'ouvrir la voie vers la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

103

 Un certain nombre de patients souffrant d'une épilepsie pharmaco résistante associée à une MDC peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, en particulier les DCF et les DNET.

#### II. <u>CONCLUSION</u> :

- Les anomalies de développement cortical sont considérées comme une véritable « dysmorphie cérébrale », pourvoyeuse principalement de retard mental et d'épilepsie réfractaire.
- L'IRM est incontournable en terme de bilan des malformations corticales.
   Elle permet le dépistage et la classification de ces anomalies. Son apport est fondamental pour décider de la possibilité d'une chirurgie en cas d'épilepsie réfractaire au traitement médical.
- Une correcte classification de ces malformations devrait aider à fournir à la famille un conseil adapté à la fois en terme de génétique et de pronostic.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1-Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB et al: A classification scheme for malformations of cortical development. Neuropediatrics 1996; 27:59-63.

2-Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al: Classification system for malformations of cortical development: update 2001. Neurology 2001; 57:2168-78.
3-Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology, 2005; 65:1873-87.

4-N. Bahi-Buisson, N. Boddaert, Y. Saillour : Malformations cérébrales et épilepsie : présentations radiocliniques et implications pour le diagnostic géntique. Revue neurologique. 2 0 0 8 ; 1 6 4 :9 9 5 - 1 0 0 9

5- E.Landré, B.Turak, F. Chassoux et al. Hétérotopie nodulaire périventriculaire : neuro-imagerie, neurophysiologie et traitement. Épilepsies. 2009; 21 (1): 78-85

6- M. Guye, N. Girard, S. Trottier et al. Classification des anomalies du développement du cortex cérébral : aspects morphologiques et Electro physiologiques. Epilepsies. 2008; 20 (4): 242-9

7- Duncan JS. Imaging and epilepsy. Brain 1997; 120: 339-77

8- Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. Lancet Neurol 2004 ; 3 : 29-38.

9- McConigal A, Bartolomei F, Regis J, et al. Stereoejctroencephaloghy in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. Brain 2007 ; 130 : 3169- 83.

10- F Chassoux. Malformations du développement cortical : quelles stratégies ? Neurochirurgie. 2008 ; 54 : 272-281.

11- Chassoux F, Landre E, Rodrigo S, Beuvon F et al. Intralesional recordings and epileptogenic zone in focal polymicrogyria.Epilepsia 2008.49, 51-64.

12-Colombo N, Tassi L, Galli C et al: Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2003.24, 724-733.

13-Cohen-Gadol, A.A, Ozduman K, Bronen R.A., Kim, J.H., Spencer, D.D: Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. J. Neurosurg. 2004. 101, 55-65.

14- F. Chassoux. Malformations du développement cortical. EMC.2012 ; 17-045-A38S

15-Chassoux F, Landre E. Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales. Evolution des concepts et prise en charge en 2006, Epilepsies 2006;18:85-100.

16- Nolan MA, Sakuta R, Chuang N et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features. Neurology 2004; 62:22706.

17-Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative-MRI Taylor type, focal cortical dysplasias. Neurology 2010;75:2168-75.

18-P. Szepetowski : Epilepsies et anomalies du développement cérébral: aspects génétiques. Épilepsies 2009 ; 21 (1) : 12-5

19-Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. Brain 1995; 118: 629-60.

20- F Ghadouani : Imagerie des malformations cranio-cérébrales. 2007.

21-Y SAILLOUR : Physiopathologie des Malformations du Développement Cortical associées à des Mutations du Gène Tubuline β3.2013.

107

22- JP Cottier, A Toutain, C Hommet et al. Malformations corticales et épilepsie : apport de l'IRM. J Radiol. 2006; 87:1621-34

23- Cushion TD, Dobyns WB, Mullins JG and al: Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. Brain2013; 136: 536-548.

24-Jansen AC, Oostra A, Desprechins B: TUBA1A mutations: from isolated lissencephaly to familial polymicrogyria. Neurology 2011; 76: 988-992.

25-Poirier K, Saillour Y, Fourniol F and al: Expanding the spectrum of TUBA1Arelated cortical dysgenesis to Polymicrogyria. Eur J Hum Genet .2012; 21: 381-385.

26-Poirier K, Lebrun N, Broix L and al: Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. Nat Genet .2013; 45: 639-647.

27-Zanni G, Colafati GS, Barresi S and al: Description of a novel TUBA1A mutation in Arg-390 associated with asymmetrical polymicrogyria and mid-hindbrain dysgenesis. Eur J Paediatr Neurol. 2013; 17: 361-365.

28-Breuss M, Heng JI, Poirier K and al: Mutations in the beta-tubulin gene TUBB5 cause microcephaly with structural brain abnormalities. Cell Rep .2012; 2: 1554-1562.

29-Poirier K, Saillour Y, Bahi-Buisson N and al: Mutations in the neuronal tubulin subunit TUBB3 result in malformation of cortical development and neuronal migration defects. Hum Mol Genet .2010; 19: 4462-4473.

30-Tischfield MA, Baris HN, Wu C, Rudolph G and al: Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. Cell .2010; 140: 74-87.

31-Cederquist GY, Luchniak A, Tischfield MA and al: An inherited TUBB2B mutation alters a kinesin-binding site and causes polymicrogyria, CFEOM and axon dysinnervation. Hum Mol Genet .2012; 21: 5484-5499.

108
32-Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, Macdonald N and al: Mutations in the autoregulatory domain of beta-tubulin 4a cause hereditary dystonia ; Ann Neurol 2012.

33-Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S Whispering and al: dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. Ann Neurol 2012.

34- H Catenoix, Guénot, F Mauguière et al : Thermocoagulations multiples guidées par la SEEG et malformations de développement cortical. Épilepsies 2009; 21 (1): 54-62

35-Gambardella A, Palmini A, Andermann F, and al: Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996; 98: 243-9.

36-Dubeau F, Palmini A, Fish D, and al. The significance of electrocorticographic findings in focal cortical dysplasia: a review of their clinical, electrophysiological and neurochemical characteristics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998(Suppl 48) : 77-96.

37-Chassoux F, Devaux B, Landre E, and al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. Brain 2000; 123: 1733-51.

38-Bast T, Oezkan O, Rona S, and al. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. Epilepsia 2004; 45: 621-31.

39-Gavaret M, Badier JM, Chauvel P. EEG haute résolution (EEG-HR) et magnétoencéphalographie (MEG). Neurochirurgie 2008; 54: 185-90.

40-Fong KW, Ghai S, Toi A, and al: Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller- Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatalmagnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24:716-23.

41-Ghai S, Fong KW, Toi A. Pre and al: natal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. Radiographics 2006; 26:389-405.

42- Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. Nature. 2000 Oct 12; 407(6805):802-9.

43- JP. Cottier1, MA. Barthez2, F. Domengie1. Malformations corticales et épilepsie : IRM morphologique. Epilepsies 2008; 20 (4): 229-40

44-Yuan J, Lipinski M, Degterev A.Diversity in the mechanisms of neuronal cell death. Neuron. 2003 Oct 9; 40(2):401-13

45- V. Bouilleret, T. J O'Brien, C. Chiron : La tomographie d'émission de positons (TEP) dans les malformations corticales de développement. Épilepsies. 2009 ; 21 (1) : 5-9.

46-S. Dupont. Dysplasies corticales focales en zone fonctionnelle : apport de l'IRM fonctionnelle. Epilepsies. 2008; 20 (4): 250-3.

47- Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: pax proteins in development and disease. Trends Genet. 2002 Jan; 18 (1):41-47.

48-Goulding, Chalepakis G, Deutsch U, Erselius JR, Gruss P. Pax-3, a novel murine DNA binding protein expressed during early neurogenesis. EMBO J. 1991 May; 10(5):1135-47.

49-C. Bulteau, M-V. Oliver, M.Fohlen et al : Hémimégalencéphalie : aspects génétiques, cliniques et histologiques. Epilepsies 2008; 20 (4): 274-80.

50- La Bonne C. Vertebrate development: wnt signals at the crest. Curr Biol. 2002 Oct 29; 12(21): 743-4.

51-Garcia-Castro MI, Marcelle C, Bronner-Fraser M. Ectodermal Wnt function as a neural crest inducer. Science. 2002 Aug 2; 297(5582):848-51.

52-Testaz S, Jarov A, Williams KP, and al: Sonic hedgehog restricts adhesion and migration of neural crest cells independently of the Patched- Smoothened-Gli signaling pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Oct 23; 98(22):12521-6.

53-Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. Science. 2002 Oct 18; 298(5593):556-62.

54- Townsend JJ, Nielsen SL, Malamud N. Unilateral megalencephaly: hamartoma or neoplasm? Neurology 1975; 9: 103-14.

55- Fekete DM. Left right asymmetry: lessons from the heart. Trends Neurosci 2001;24: 6.

56- C. Jeanne-Pasquier, B. Jacob, M. Dreyfus, M. Herlicoviez. Iniencéphalie et diagnostic échographique précoce. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2002; 31: 387-389.

57- Vigevano F, Bertini E, Bodrini R, et al. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: benefits of hemispherectomy. Epilepsia 1989; 30: 833-43.

58- Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, et al. Vertical parasagittal hémisphérotomie: surgical procedure and clinical long-term outcome in a population of 83 children. Neurosurgery 2007; 60: 19-32.

59-B.Alami et al: Les malformations du développement cortical en IRM : tout ce que doit savoir le radiologue. JFR 2013.

60- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. Epilepsia 1996; 37: 625-637.

61- Van Slegtenhorst M, DeHoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science 1997; 277: 805-808.

62- Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A and al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. Epilepsia. 2007; 48 (8), 1625-1628.

63- Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS and al: the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppress or gene products, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. Oncogene 2002; 21: 8470-8476.

64- Manto MU, Jacquy J: Proximal exertional tremor in posterior fossa malformations. J Mov Disord 2001; 16:976-980.

65- Taylor, D.C., Falconer, M.A., Bruton, C.J., Corsellis, J.A.N: Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 34, 1971; 369-387.

66- Kuzniecky, R., Morawetz, R., Faught, E., Black, L., 1995. Frontal and central lobe focal dysplasia: clinical, EEG and imaging features. Dev. Med. Child Neurol. 37, 159-166.

67- JL. Malformations du crâne et de la région cervico-occipitale. EMC, Paris-France. Radiodiagnostic-Neuroradiologie- Appareil Locomoteur, 31-640-A-10, 1993, 23p.

68- F Lair-Milan, A Gelot, JM Baron et al : IRM ENCÉPHALIQUE ANTÉNATALE, Étude rétrospective à propos de 34 examens. J Radiol. 1997; 7 8 : 499-505.

69- Parker F, Brugières P, Zerah M, Hurth M et Tadié M. Aspects neurochirurgicaux des malformations de la charnière occipitocervicale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-166-A-10, 1999, 11 p.

70- A-J Barkovich, R Guerrini, R- I. Kuzniecky: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Brain a journal of neurology update 2012.

71- G. Cosnard, F. Lecouvert. Imagerie du rachis, des méninges et de la moelle épinière. Imagerie médicale diagnostic Masson.2001; 5: 50-53.

72- Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, and al: C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor : a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Neurosurgery 1988; 23: 54556.

73- Degen R, Ebner A, Lahl R and al: Various findings in surgically treated epilepsy patients with dysembryoplastic neuroepithelial tumors in comparison with those of patients with other low-grade brain tumors and other neuronal migration disorders. Epilepsia 2002; 43: 1379-84.

74- A Veroles et al. Lissencéphalies: aspects cliques et génétiques .Rev Neurol 2007;163:5, 533-47.

75- Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S and al: Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms: a study of 40 cases J Neuro-Oncol 1999; 41: 267-280.

76- B.N. Chodirker and all. Lignes directrices canadiennes Sur le diagnostic prénatal
: indications génétiques pour un diagnostic prénatal. Journal SOGC. Juin 2001; No.
105.

77- C.Fallet-Bianco: Hétérotopies, Pachygyries et Lissencéphalies Master Neuroradiologie et Neuroimagerie - Université Virtuelle de Tunis 2010.

78- Pilz D, Stoodley N, Golden JA: Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61: 1-11.

79- Devaux B C, Chassoux F, Landré E, Turak B, Varlet B, Beuvon F et al. Epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors: intracranial recordings and surgical outcome. Epilepsia 2001; 43 (suppl 7): 302.

80- Chassoux F. Malformations du développement cortical. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Neurologie 2003 ; 17-045-A-38, 14 p.

81- C Adamsbaum, V Merzoug, Ch André and al: Diagnostic anténatal des anomalies isolées de la fosse postérieure : tentative d'approche simplifiée. J Radiol. 2002; 83:321-8.

82- Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M, and al: Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. Nat Genet .2004; 36: 69-76.

83- Tanyalcin I, Verhelst H, Halley DJ and al: Elaborating the phenotypic spectrum associated with mutations in ARFGEF2: Case study and literature review; Eur J Paediatr Neurol. 2013

84- A. Aissa, M. Ben Lassoued, R. Alouini et al. Hétérotopie de la substance grise : une cause rare d'épilepsie. Revue neurologique. 2013 (169):223 - 227

85- A.Chabrol, J-P.Pracros, B.Morel. Hétérotopie nodulaire périventriculaire. Presse Med. 2013.

86-Tassi L, Colombo N, Garbelli R and al: Focal corti cal dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain 2002; 125, 1719-1732.

87- Dobyns WB and Leventer RJ. Lissencéphalie: the clinical and molecular genetic basis of diffuse malformations of neuronal migration. In disorder of neuronal migration, PG Barth, ed. International review of child Neurology series, pp 24-57, 2003, Mac keith Press, London.

88- Mai R, Tassi L, Cossu M and al: A neuropathological, stereo-EEG, and MRI study of subcortical band heterotopia. Neurology 2003; 60, 1834-1838.

89- Gleeson JG Classical lissencephaly and double cortex (subcortical band heterotopia): LIS1 and doublecortin. Curr Opin Neurol .2000; 13: 121-125.

90- Matsumoto N, Leventer RJ, Kuc J and al: A Mutation analysis of the DCX gene and genotype/phenotype correlation in subcortical band heterotopia. Eur J Hum Genet .2001; 9: 5-12. 91- Poolos NP, Das S, Clark GD and al: Males with epilepsy, complete subcortical band heterotopia, and somatic mosaicism for DCX. Neurology. 2002; 58: 1559-1562.

92- Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N and al: Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. Hum Mol Genet .1999; 8: 1757-1760.

93- Munari C, Francione S, Kahane P, and al. Usefulness of stereo EEG investigations in partial epilepsy associated with cortical dysplatic lesions and gray matter heterotopia. In: Guerrini, R., et al. (Eds.), Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996; pp. 383-394.

94-C. Jalin, M. Fohle, G. Dorfmüller et al, Les polymicrogyries: aspects électrocliniques et anatomiques: À propos de 12 enfants présentant une polymicrogyrie unilatérale associée à une épilepsie avec pointe-ondes continues du sommeil et traités par hémisphérotomie. Épilepsies. 2009; 21 (1): 17-33

95-Roll P, Rudolf G, Pereira S and al: SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. Hum Mol Genet .2006; 15: 1195-1207.

96-Piao X, Hill RS, Bodell A, and al G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. 2004; Science 303: 2033-2036.

97-I. Pascual-Castroviejoa, S.I. Pascual-Pascuala, R. Velazquez-Fraguaa. Schizencephaly: A study of 16 patients. Neurología. 2012; 27(8):491-499.

98-Picone O, Hirt R, Suarez B, Coulomb A, Tachdjian G, Frydman R, et al. Prenatal diagnosis of a possible new middle interhemispheric variant of holoprosencephaly using sonographic and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Aug; 28(2):229-31.

99-J. Omezzinea, A. Achoura, S. Younes et al. Schizencéphalie de type I ou forme à fente fermée: aspect en imagerie par résonance magnétique. Archives de Pédiatrie. 2012;19:762-764

100- V.Nieuwenhuyse. Distorsion De la Scissure inter hémisphérique. Diu d'echographie gyneco-obstetricale. 2012

101 - P. Sonigo. IRM cérébrale fœtale. JTA.