



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



Les malformations corticales

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr. Wiam Rahmi

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de :

Professeur Sana CHAOUKI

Professeur Mustapha HIDA

Octobre 2014

SOMMAIRE

I-Introduction :	4
II-Matériel et méthodes :	5
III-Intérêts :	5
IV-Résultats :	5
1-Données cliniques :	5
1-1. L'âge	6
1-2. Le sexe :	6
1-3. Consanguinité :	7
1-4. Périodes néonatales :	7
1-5. Le motif de consultation :	8
1-6. L'examen clinique:	9
2- Données paracliniques :	10
2-1. Imagerie :	10
2-2. EEG :	19
3-Prise en charge :	21
3-1 les antiépileptiques :	21
2-3. Autres :	22
V-Discussion :	23
1-Rappel embryologique :	23
1-1. Neurogénèse :	23
1-2. Migration :	26
1-2. La gyration :	31
2-Classification :	33
2-1. Malformation corticale due à un trouble de la prolifération cellulaire :	35
2-2. Malformations corticales dues à un trouble de la migration cellulaire	43
2-3. Malformations corticales dues à un trouble de l'organisation neuronale	56
VI- Conclusion :	60
VII-Résumé :	61
VIII- Bibliographie :	63

Abréviations

CPM : cellule post mitotique.

COD–MD : cerebral ocular dysplasia– muscular dystrophia.

CMV : cytomégalovirus.

EEG : électroencéphalogramme.

HBSC : hétérotopie en bande sous corticale.

HME : hémimégalencéphalie.

HNP : hétérotopie nodulaire périventriculaire.

IRM : imagerie par resonance magnétique.

PC : périmètre crânien.

PMG : polymicrogyrie.

SB : substance blanche.

SG : substance grise.

STB : scléreuse tubéreuse de Bourneville.

TDM : tomodensitométrie.

WWS : syndrome de Walker–Warburg.

ZSV : zone supra–ventriculaire.

ZV : zone ventriculaire.

I-Introduction :

Les malformations corticales sont beaucoup mieux reconnues depuis l'apparition des nouvelles techniques d'imagerie. Le scanner cérébral et surtout l'IRM ont permis une approche beaucoup plus fine du cerveau et de son manteau cortical. On décrit ainsi différents groupes de malformations en les attachant aux étapes successives du développement cortical que sont la prolifération cellulaire, la migration neuronale, puis l'organisation neuronale. Divers types de malformations sont clairement identifiés ainsi que les mutations des gènes qui en sont responsables. Dans ce dernier domaine les connaissances évoluent chaque jour et actuellement plus de trente gènes impliqués dans la migration et la différenciation neuronale ont été clonés.

II-Matériel et méthodes :

C'est une étude rétrospective colligeant 33 observations explorées dans l'unité de neurologie pédiatrique –service de pédiatrie– CHU Hassan II, durant une période de 4 ans (du 01/03/2010 au 01/03/2014).

Les données recueillies proviennent de l'exploitation des dossiers cliniques, comptes-rendus d'hospitalisation et des conclusions des examens paracliniques des patients.

III-Intérêts :

Les malformations corticales sont souvent associées à des épilepsies réfractaires au traitement médical. Nous insistons alors sur l'intérêt de l'imagerie cérébrale dans le bilan des épilepsies sévères et encéphalopathies épileptiques du nourrisson et de l'enfant.

La base génétique des malformations corticales étant mieux comprise actuellement, le conseil génétique prend une part importante dans la prise en charge médicale et l'assistance aux familles.

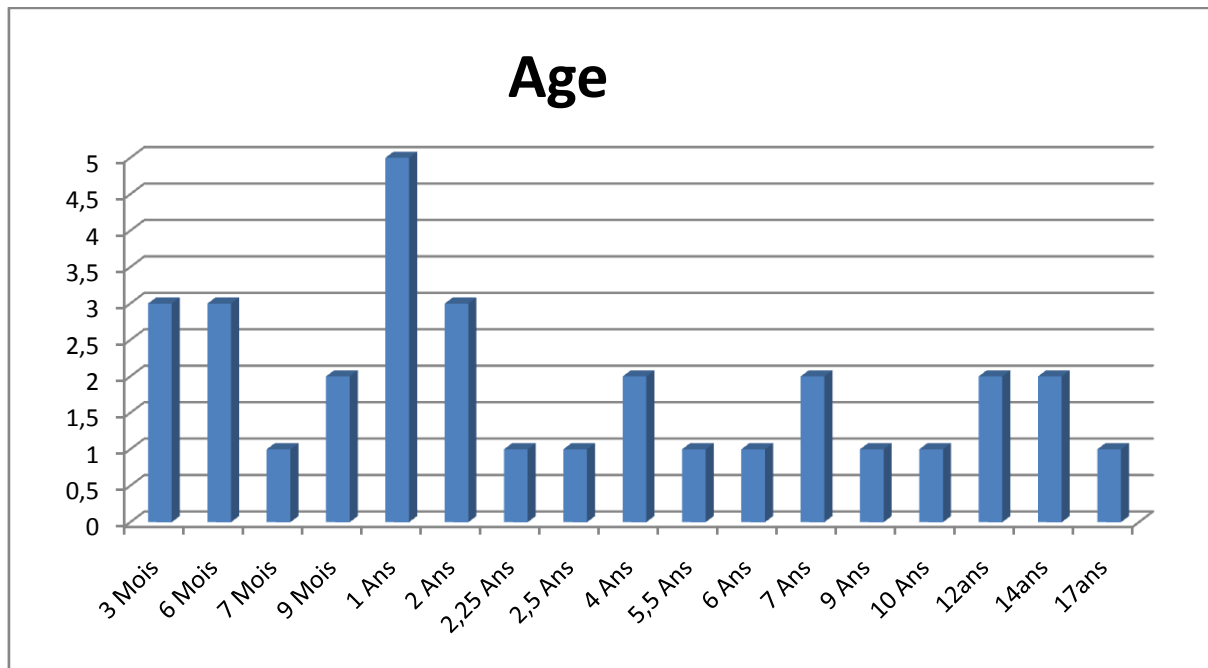
IV-Résultats :

1-Données cliniques :

Durant la période retenue, trente trois cas de malformations corticales ont été diagnostiqués.

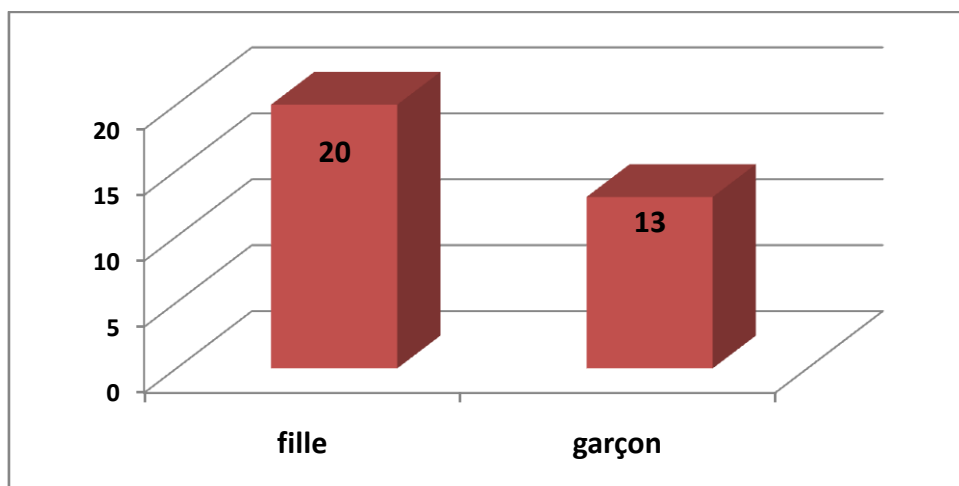
1-1. L'âge

L'âge moyen de nos patients est de 1an, avec des extrêmes allant de 3mois et demi jusqu'à 17 ans.



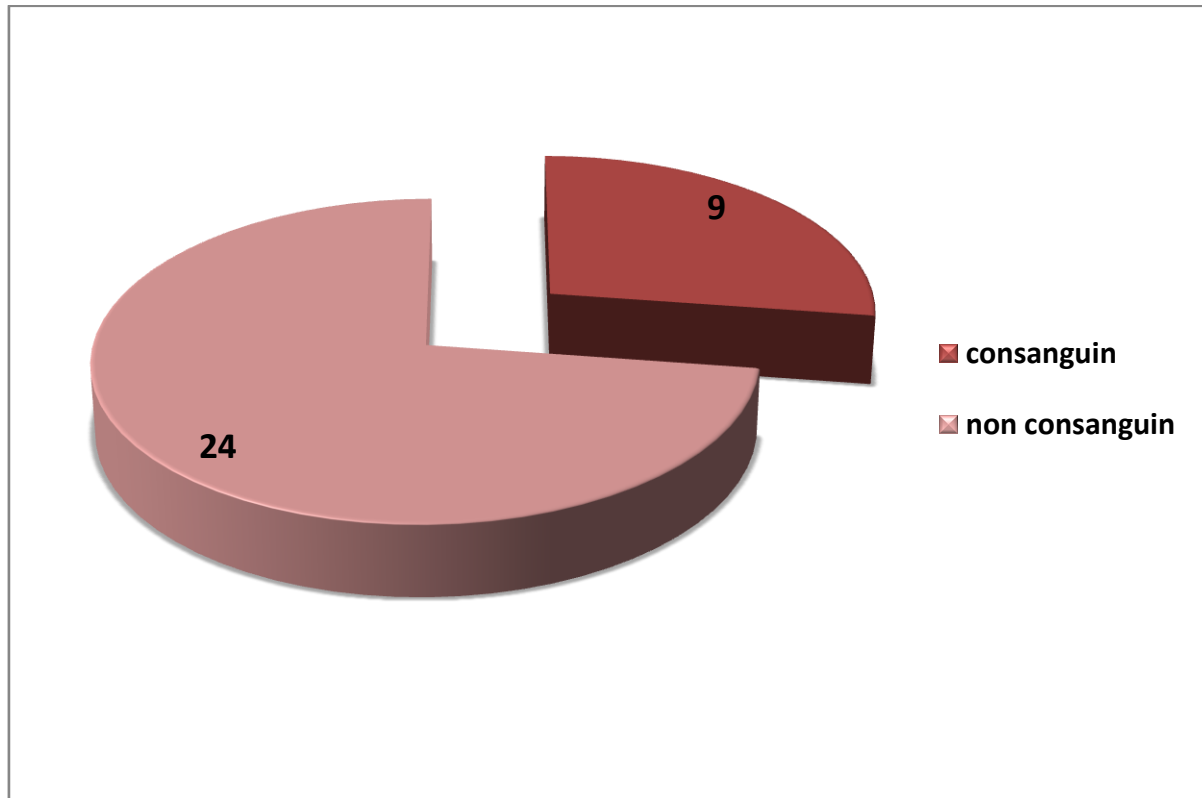
1-2. Le sexe :

Le sexe ratio M/F est de 0,65



1-3. Consanguinité :

Neuf patients sont issus d'un mariage consanguin.



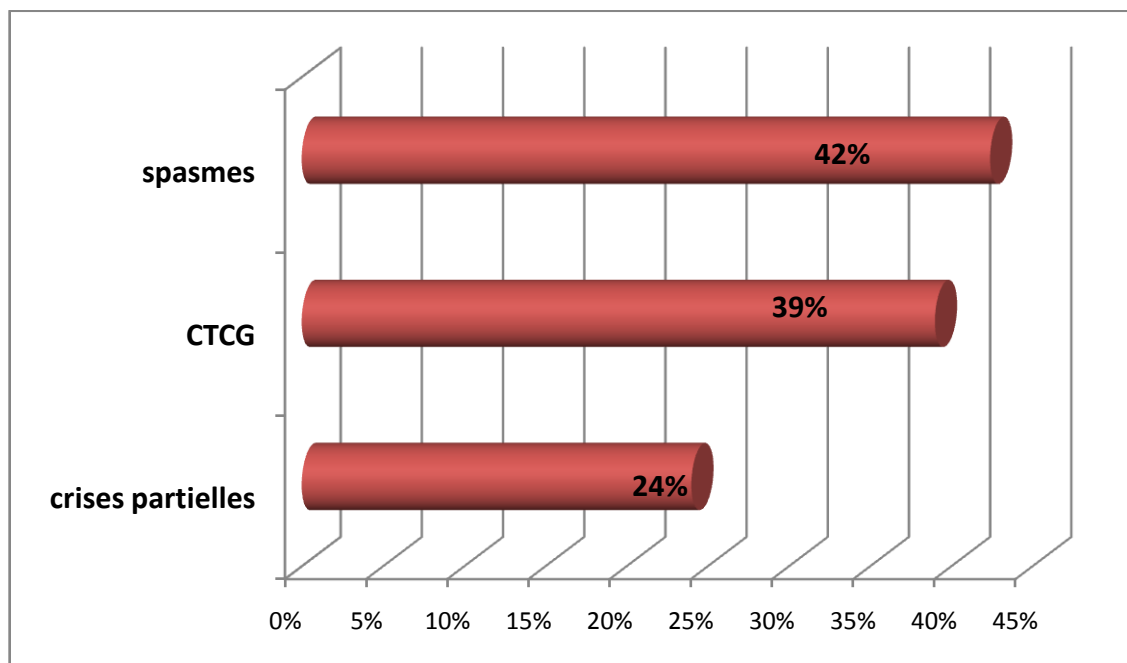
1-4. Périodes néonatales :

Les grossesses étaient de déroulement apparemment normal. Quatre patients avaient une notion de souffrance néonatale, deux patients ont présenté des crises convulsives à la période néonatales.

1-5. Le motif de consultation :

Le motif de consultation était dominé par les crises épileptiques dans 100% des cas, associées à un retard psychomoteur dans 85,5%. Les crises sont représentées par :

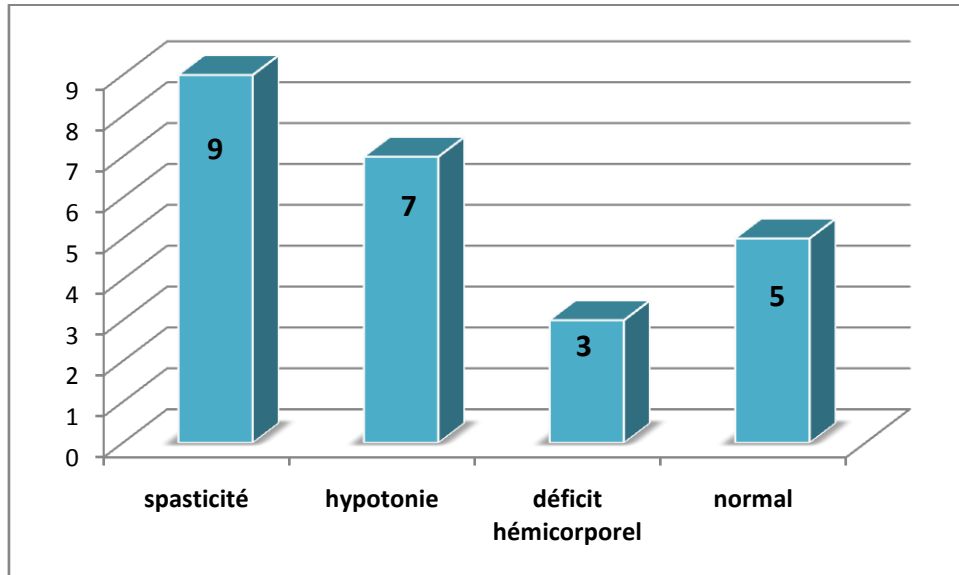
- des spasmes dans 42,4% des cas.
- des crises hémi-corporelles dans 24,2% des cas.
- des crises convulsives généralisées dans 39,3% des cas.



L'âge de début des crises varie entre J3 de vie et 13ans avec une moyenne d'âge de 3 mois.

1-6. L'examen clinique:

L'examen neurologique a objectivé une spasticité chez 27,7% des patients, une hypotonie dans 21,2% des cas, un déficit hémicorporel dans 9% des cas. Il était normal dans 15% des cas.



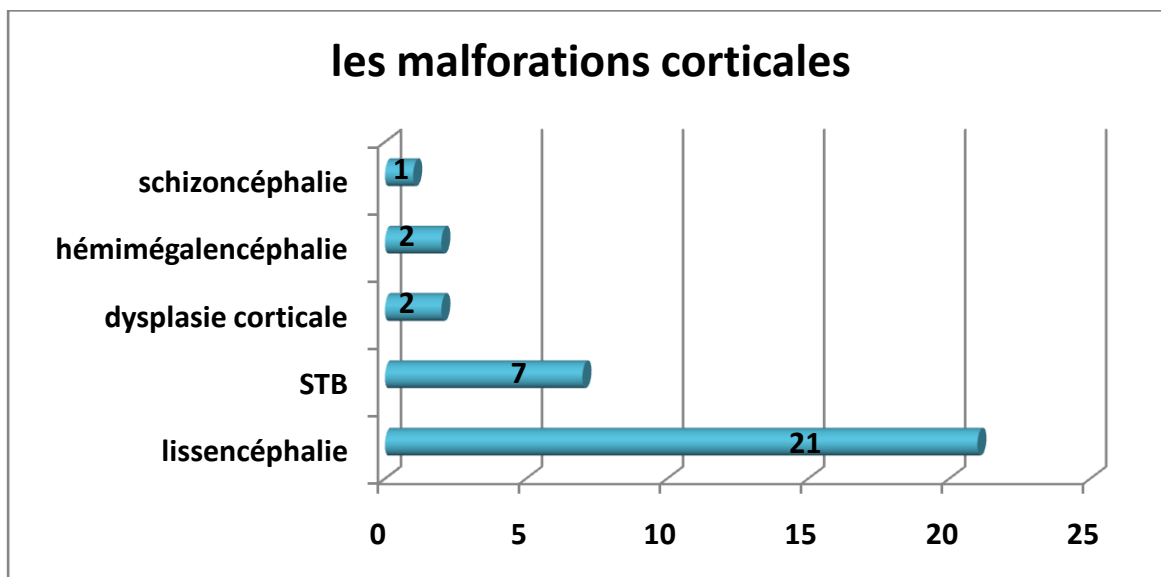
Le reste de l'examen somatique a objectivé des taches achromiques chez trois patients, des taches café au lait chez deux patients et un patient avait un angiome plan géant au niveau du membre inférieur gauche.

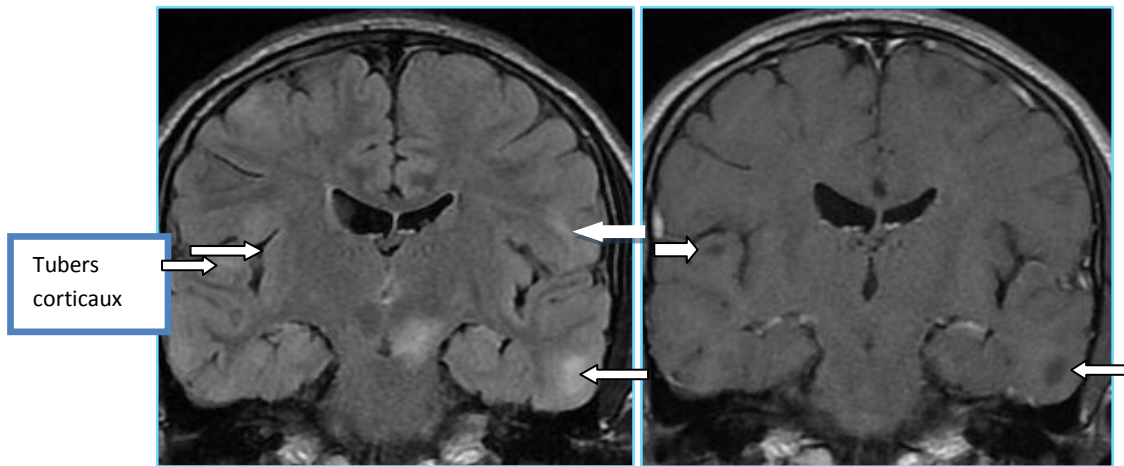
2– Données paracliniques :

2-1. Imagerie :

Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM cérébrale), les lésions notées dans notre série sont :

- les lissencéphalies : 21 patients.
- les hémimégalencéphalies : 2 patients.
- Sclérose tubéreuse de Bourneville : 7 patients.
- les dysplasies corticales : 2 patients.
- les schizoncéphalies : 1 patient.

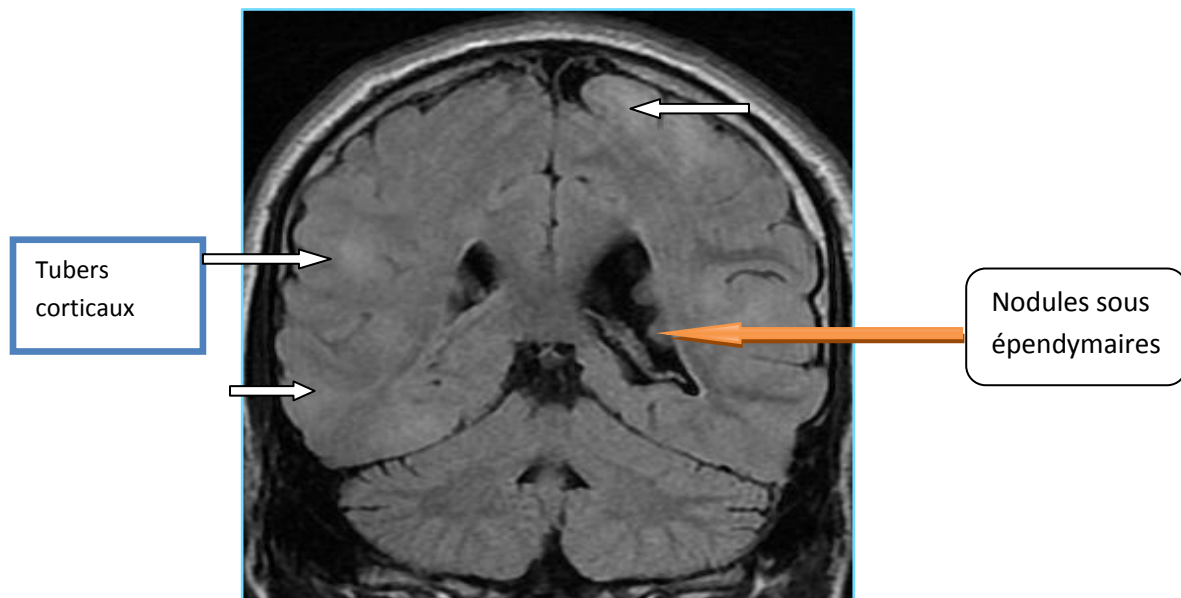




crises d'épilepsie dès l'âge de 04ans.

IRM cérébrale montrant:

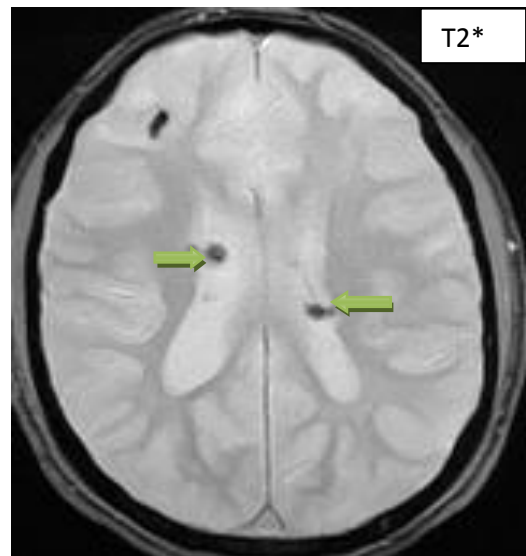
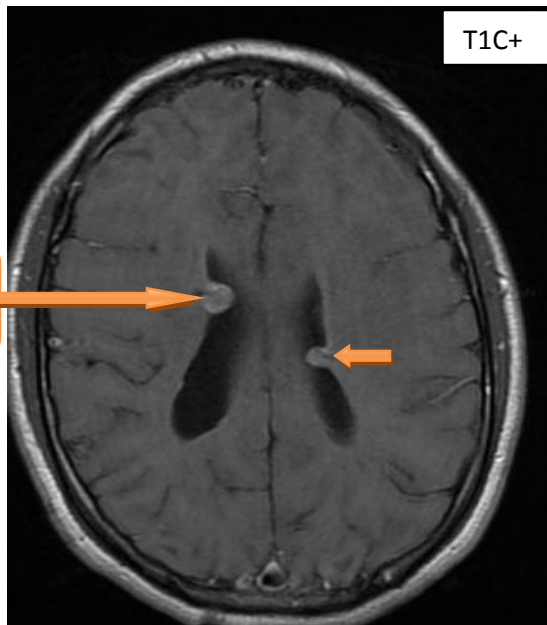
- Lésions corticales temporales et insulaires bilatérales en hypersignal FLAIR, non rehaussées après contraste



- Patient de 16 ans, épilepsie pharmacorésistante.

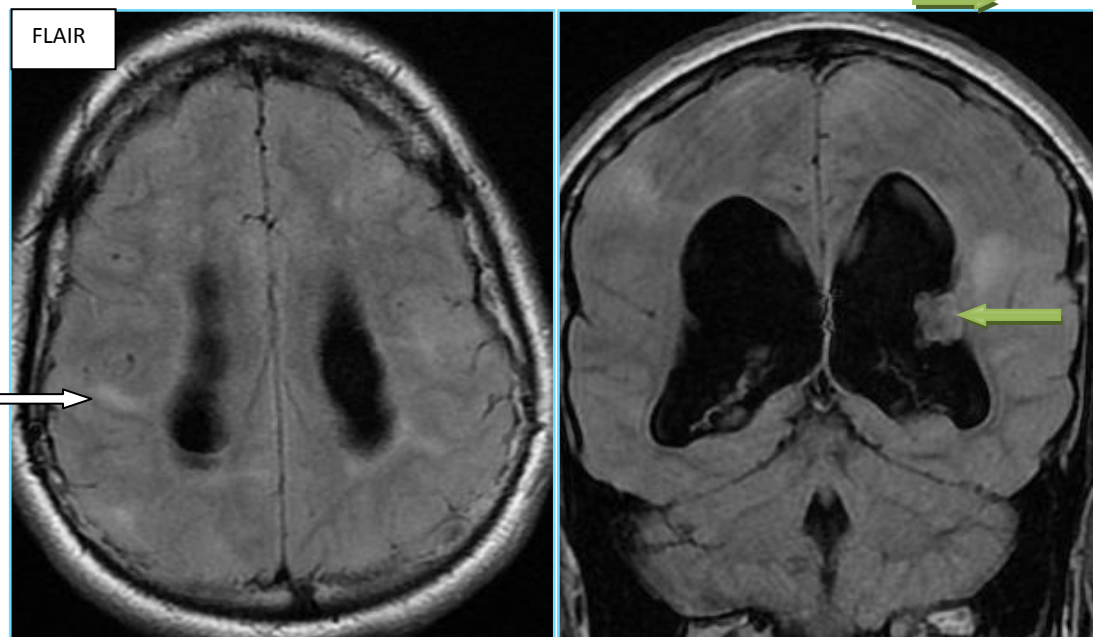
IRM cérébrale montrant:

- Lésions sous corticales, sus tentorielles, en hypersignal Flair
- A noter la présence de nodules sous épendymaires



IRM cérébrale

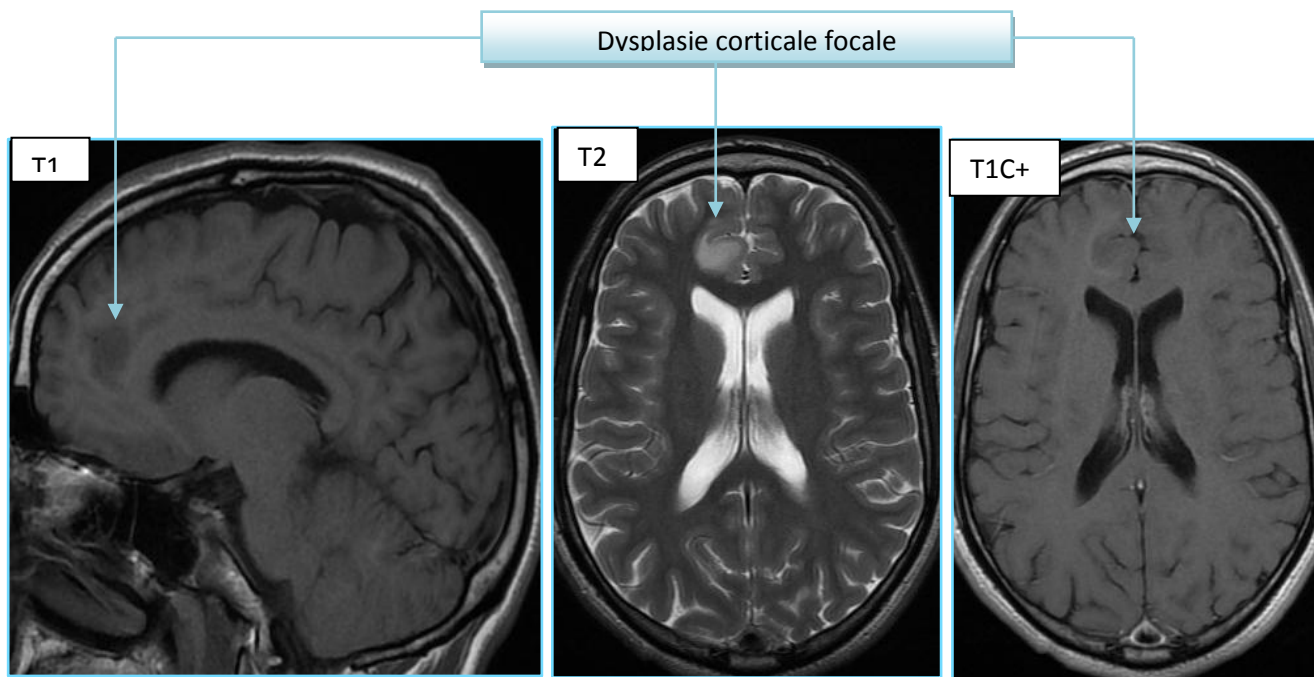
- Nodules sous épendymaires rehaussés de façon annulaire
- hyposignal T2* témoignant de leur calcification



- Enfant suivi pour sclérose tubéreuse de bourneville

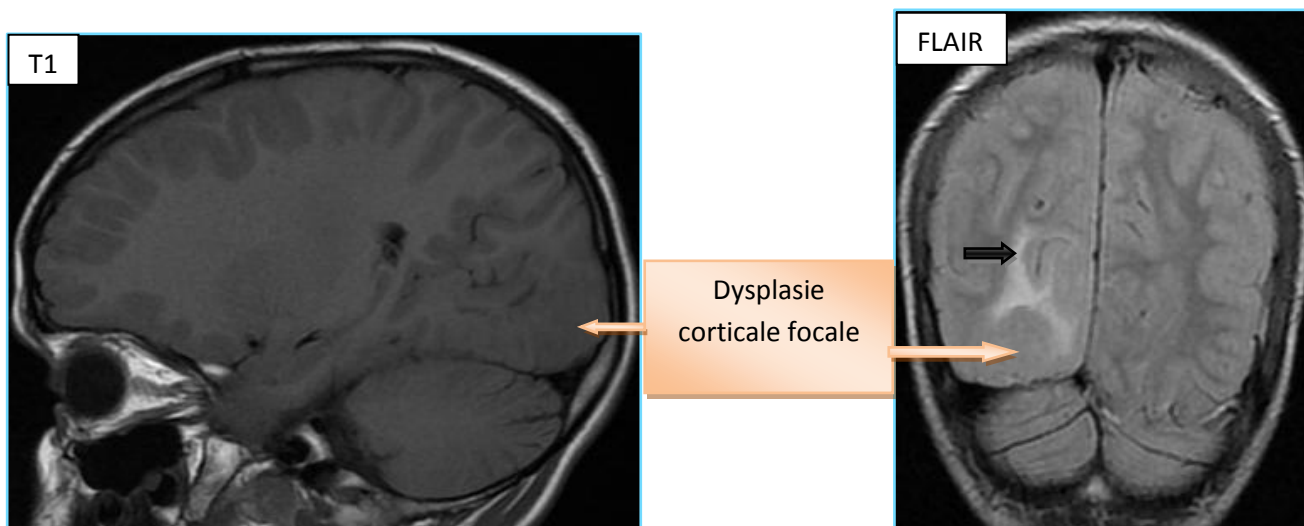
IRM cérébrale objectivant

- Anomalie de la SB sous corticale sous forme d'hypersignaux linéaire →
- A noter la présence de nodule sous épendymaire →



IRM cérébrale montrant:

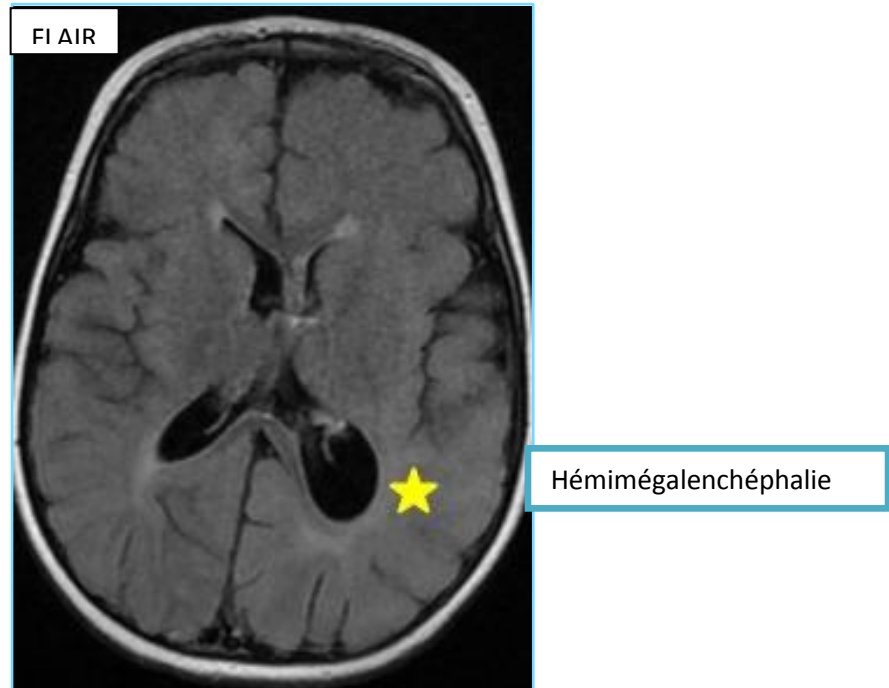
- Epaissement focal du cortex frontal parasagittal droit → en hypersignal T2 hyposignal T1 , non rehaussé après contraste



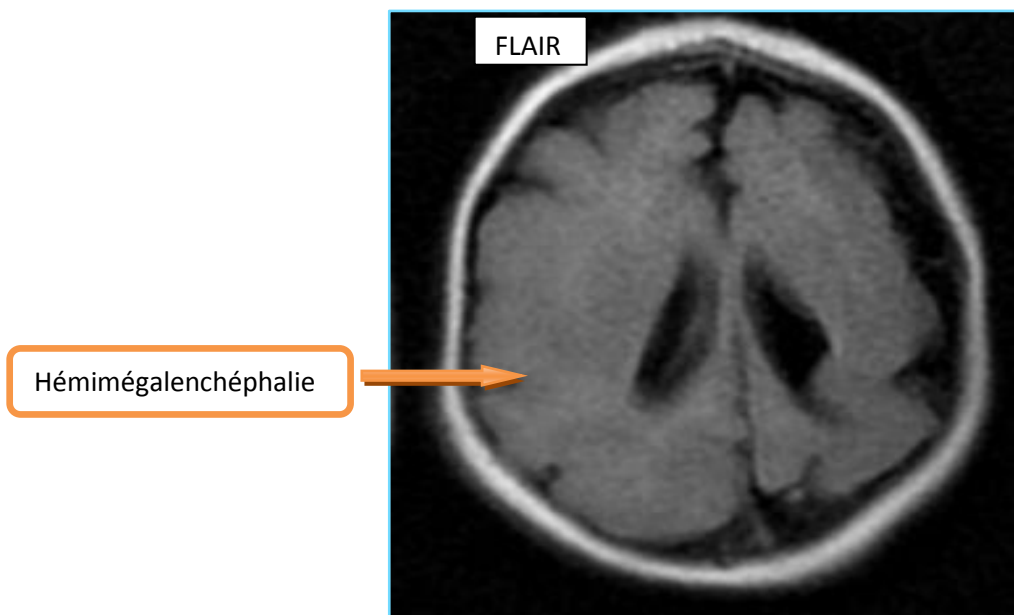
- Patient de 10 ans, retard mental et épilepsie.

IRM cérébrale montrant:

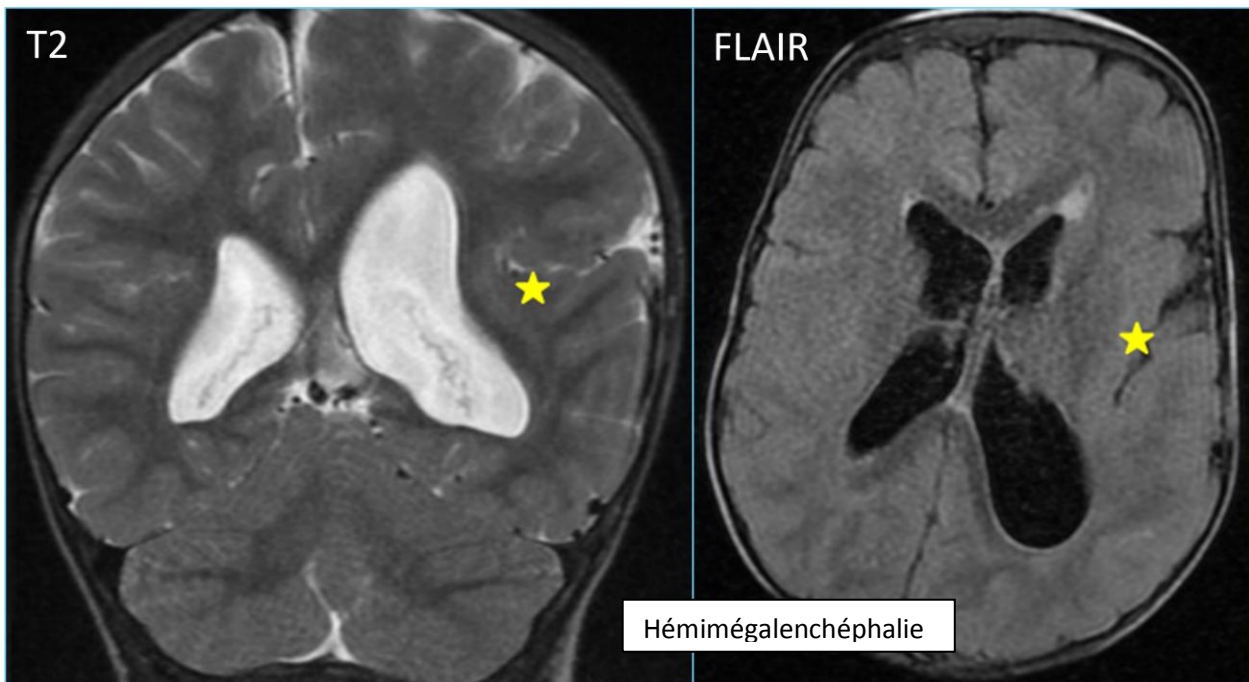
- Epaissement focal du cortex occital droit → avec anomalie de signal de la SB adjacente en hypersignal flair →



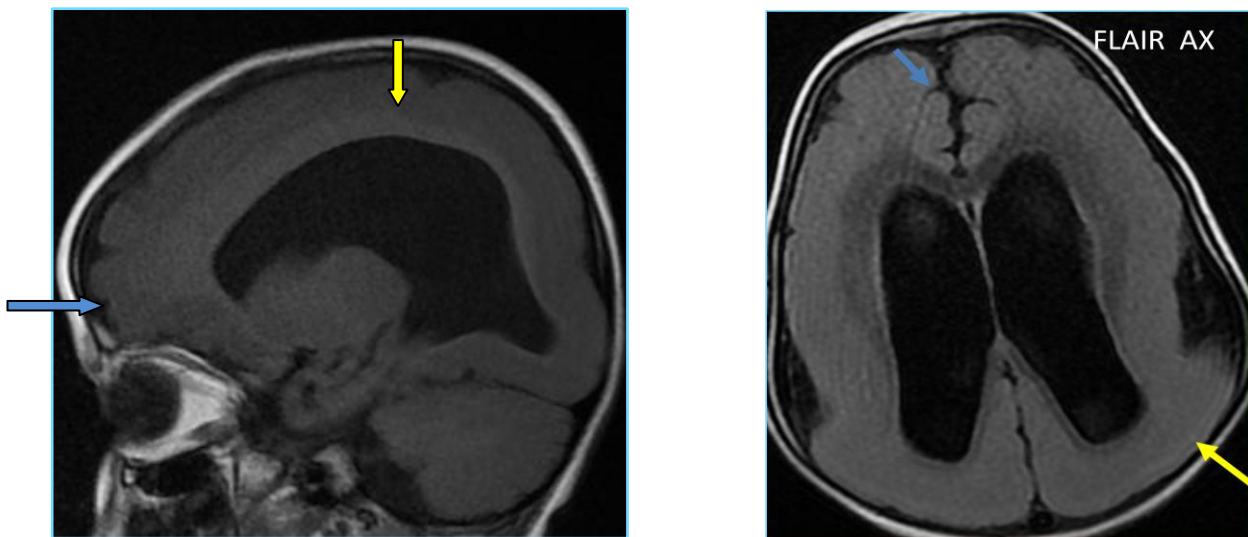
- Fille de 15 mois, épilepsie
IRM cérébrale objectivant:
- Hypertrophie de l'hémisphère cérébral gauche avec un cortex épais et lisse, élargissement du ventricule latéral homolatéral



- Nourisson de 06 mois, microcranie congénitale et crises épileptiques
IRM cérébrale montrant:
- Hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit avec aspect lisse et épais du ruban cortical → et dédifférenciation substance grise–substance blanche

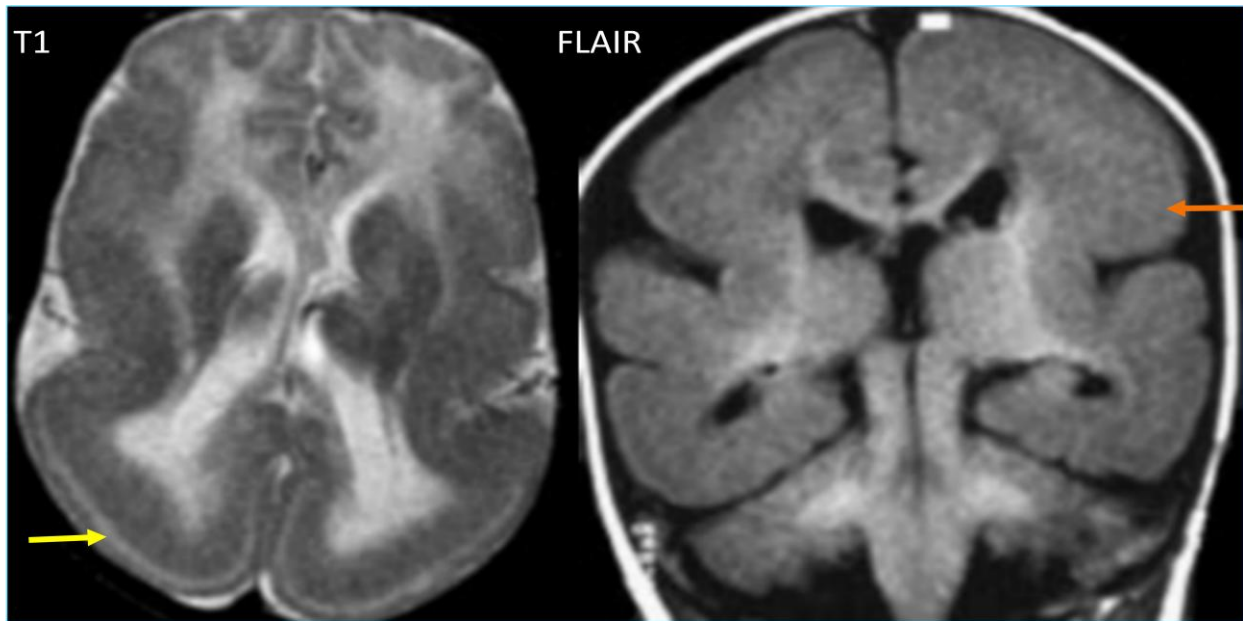


- Fille de 15 mois, retard psychomoteur et épilepsie depuis l'âge de 15 mois
- IRM cérébrale montrant:
- Hypertrophie de l'hémisphère cérébral gauche avec élargissement du VL homolatéral



Lissencéphalie type I

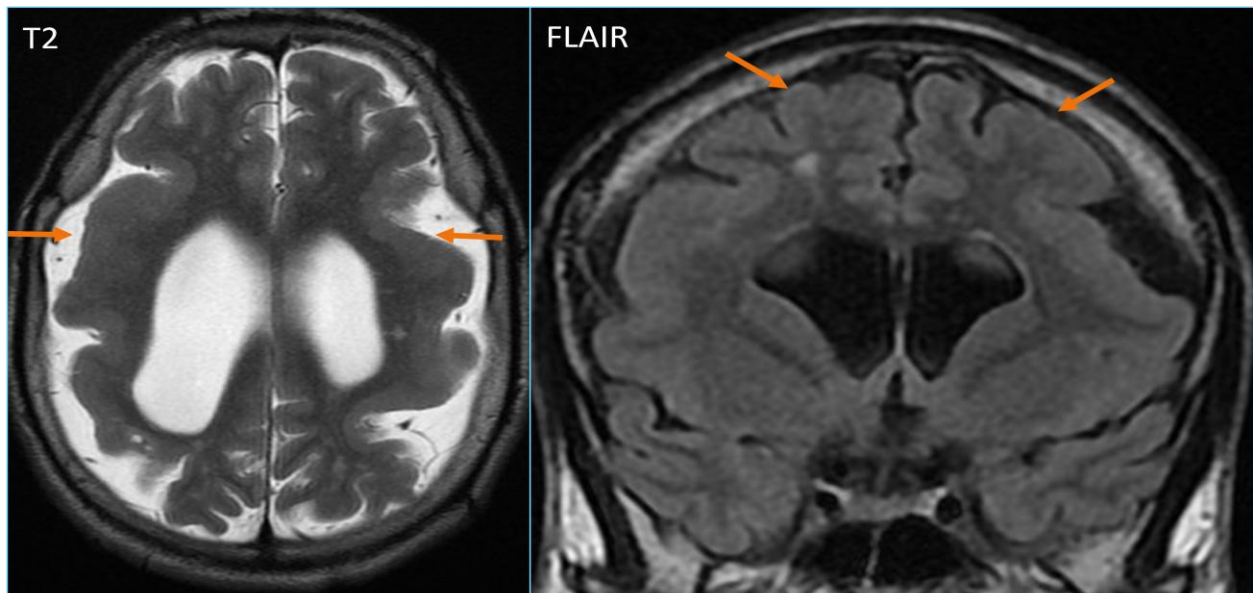
- Enfant de 16 mois, crise d'épilepsie
- IRM cérébrale objectivant:
- Aspect épaissi du ruban cortical avec agyrie diffuse → en dehors de quelques sillons superficiels dans les régions frontales →



Lissencéphalie type I

- Nourisson de 7 mois, convulsions et hypotonie
- IRM cérébrale objectivant: ➡
- Aspect épaissi et lisse du ruban cortical avec Pachygyrie fronto-temporale et agyrie postérieure



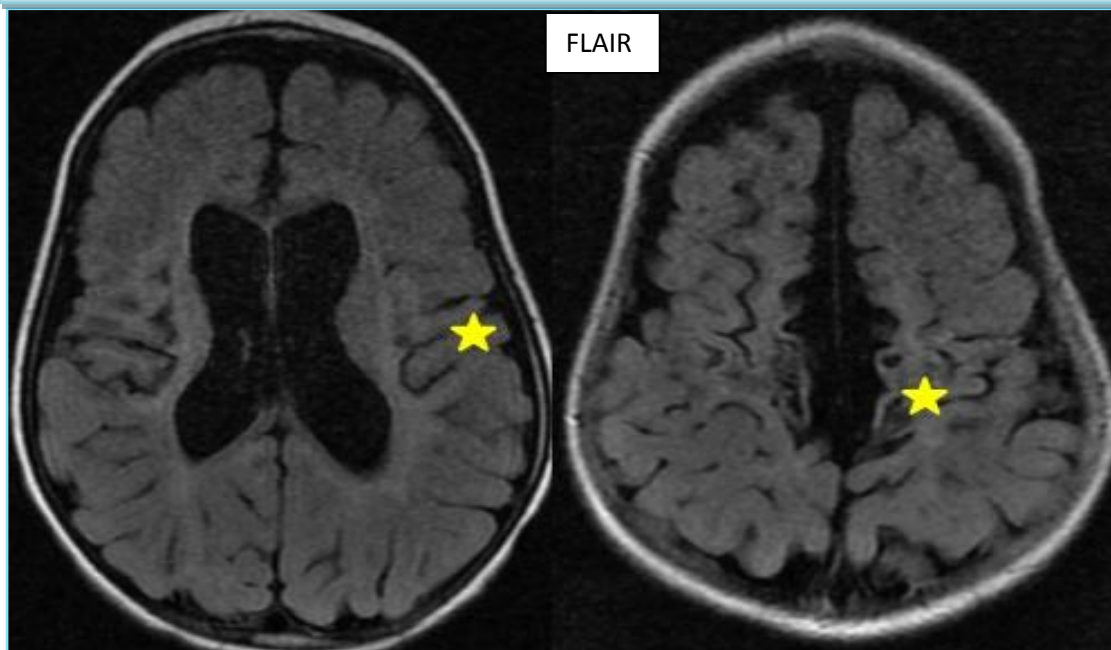


Lissencéphalie type I

-Enfant de 16 ans, crises d'épilepsie

-IRM cérébrale montrant:

Aspect épaissi du ruban cortical avec pachygyrie fronto-pariétale bilatérale →

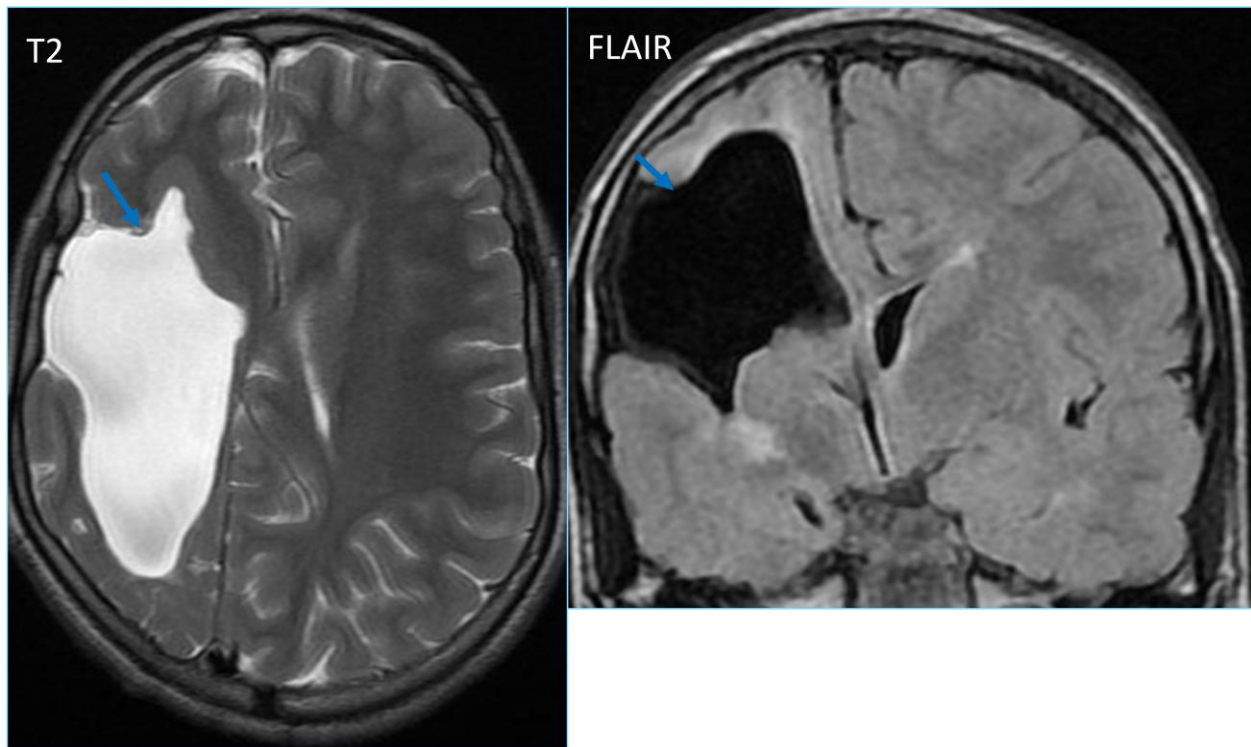


Micropolygyrie
pariétale
gauche

▪ Fille de 2ans, spasme en flexion

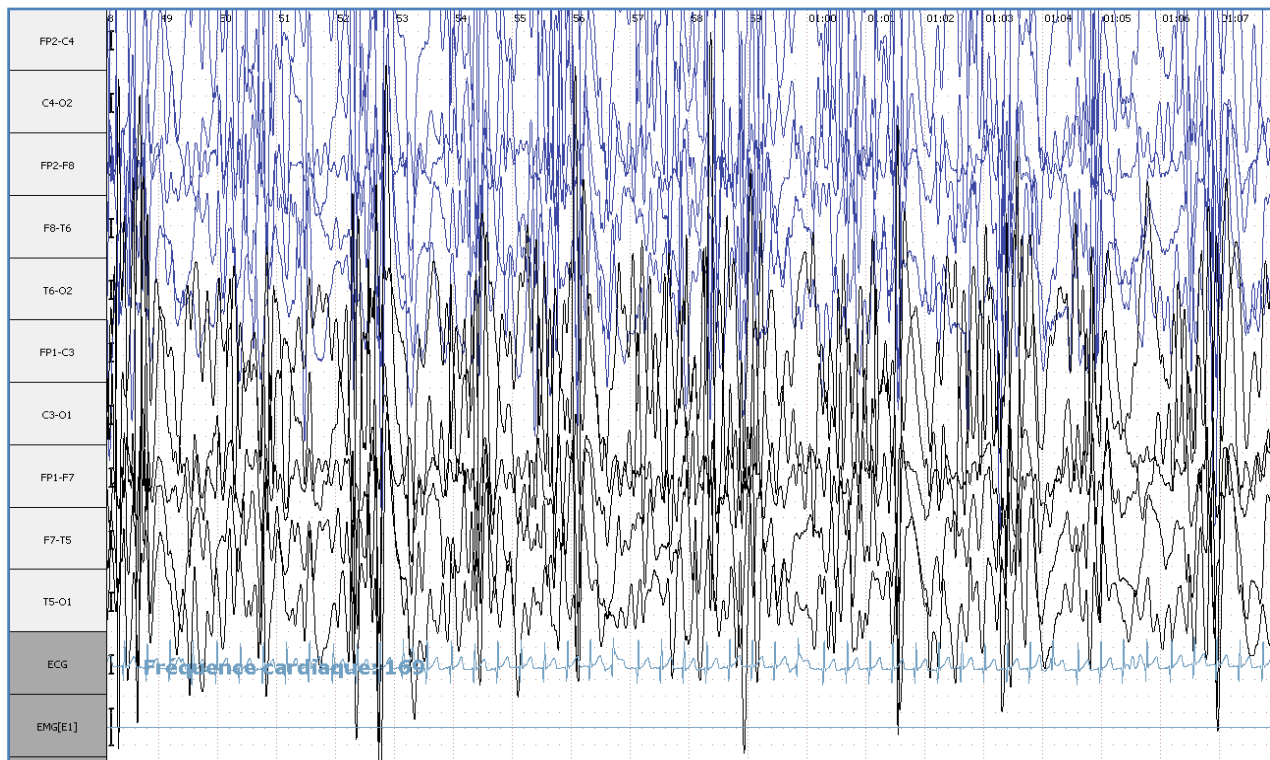
L'IRM cérébrale a montré:

▪ Aspect micropolygyrique du cortex pariétal gauche ★ Avec élargissement modéré des espaces sous arachnoidiens en regard

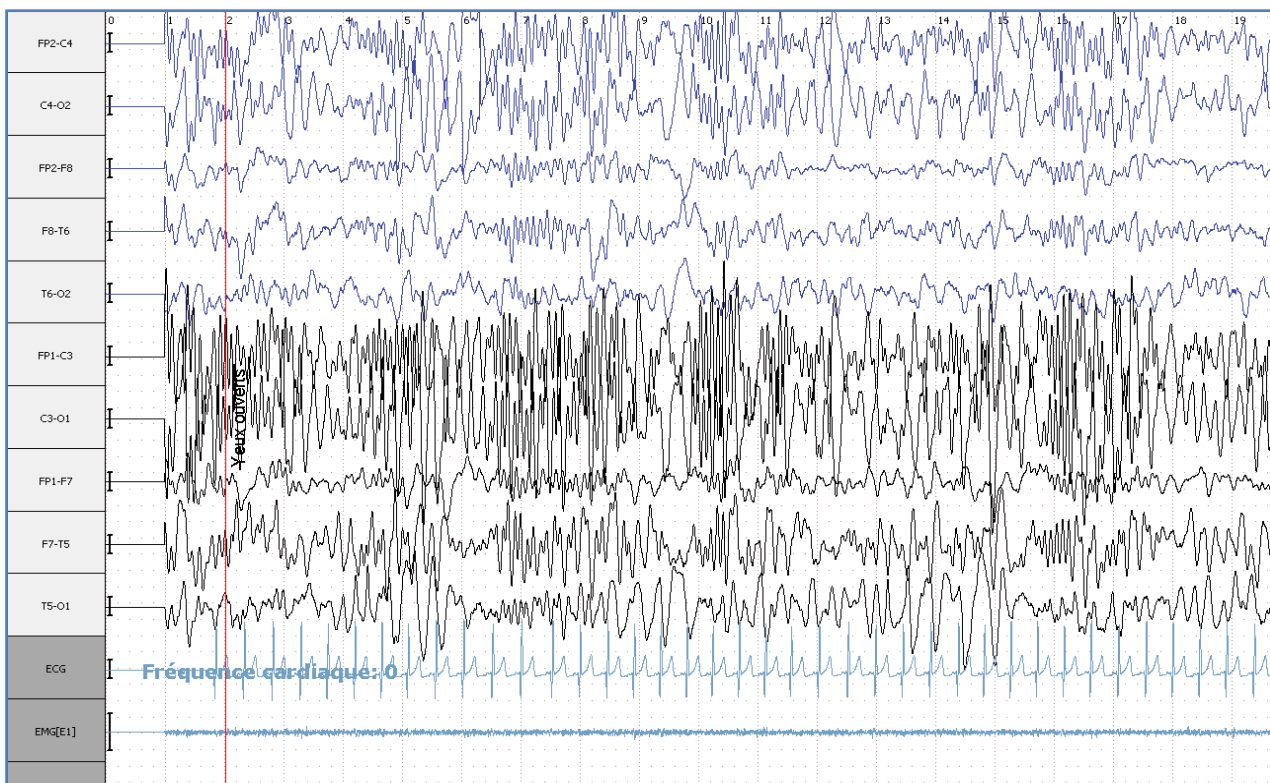


- Enfant de 6 ans, retard mental + crises d'épilepsie
L'IRM cérébrale a montré:
- Schizencéphalie de type II pariétale droite →

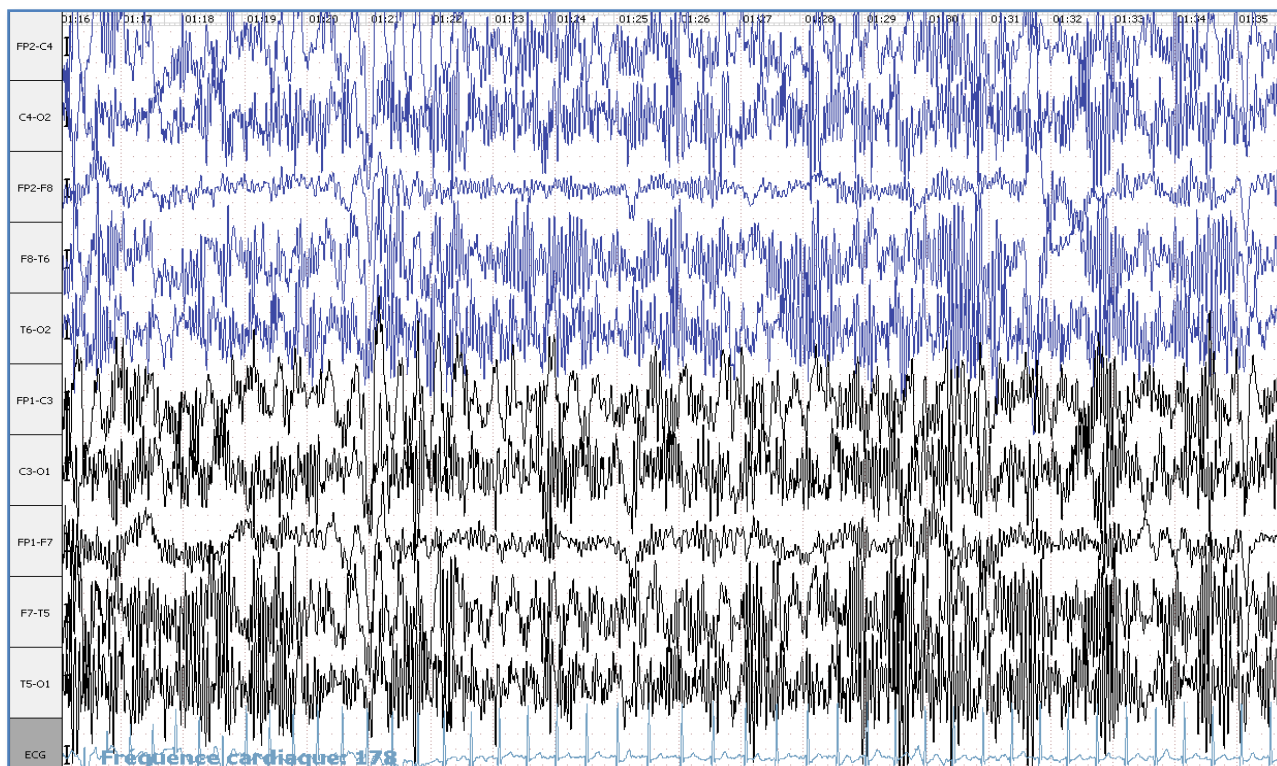
2-2. EEG :



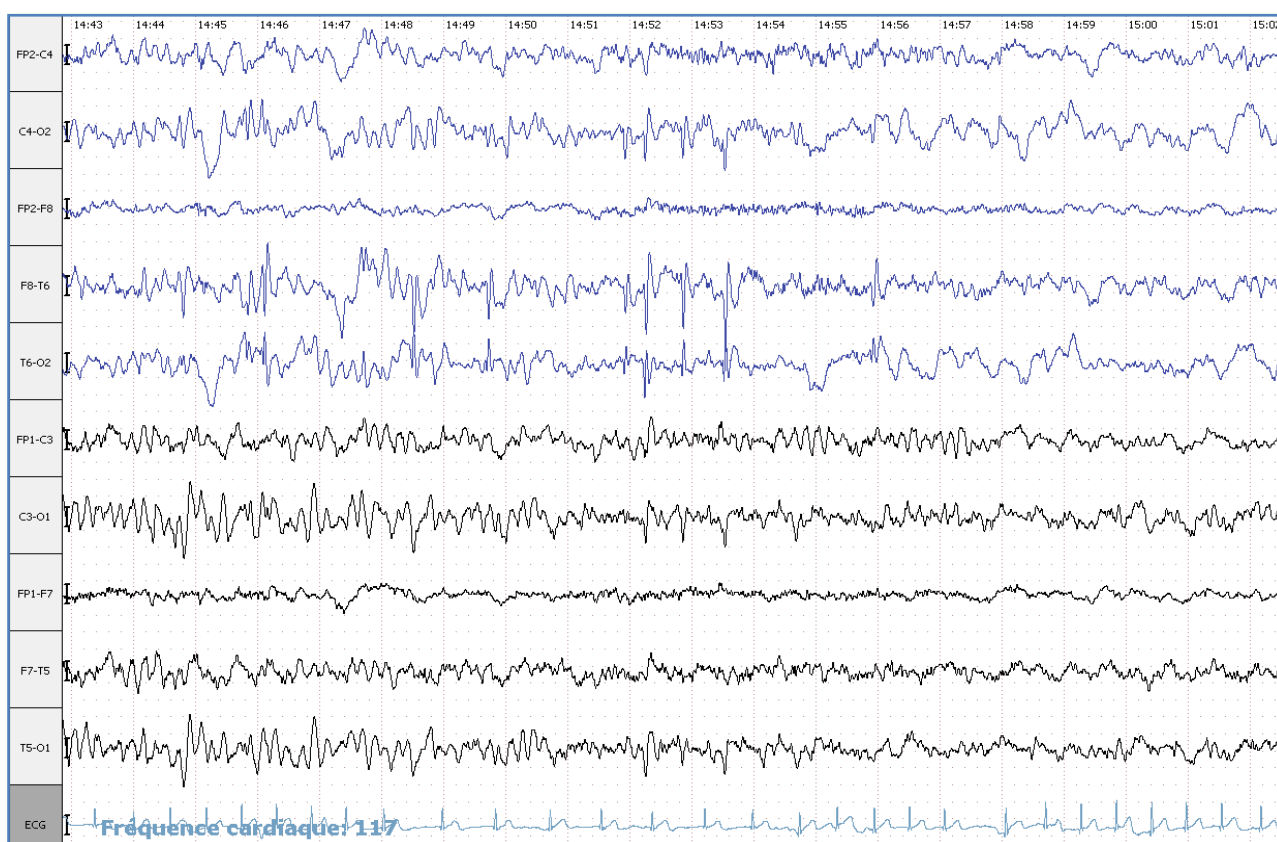
Activité ample et rapide dans le cadre d'une hypersarhythmie rapide.



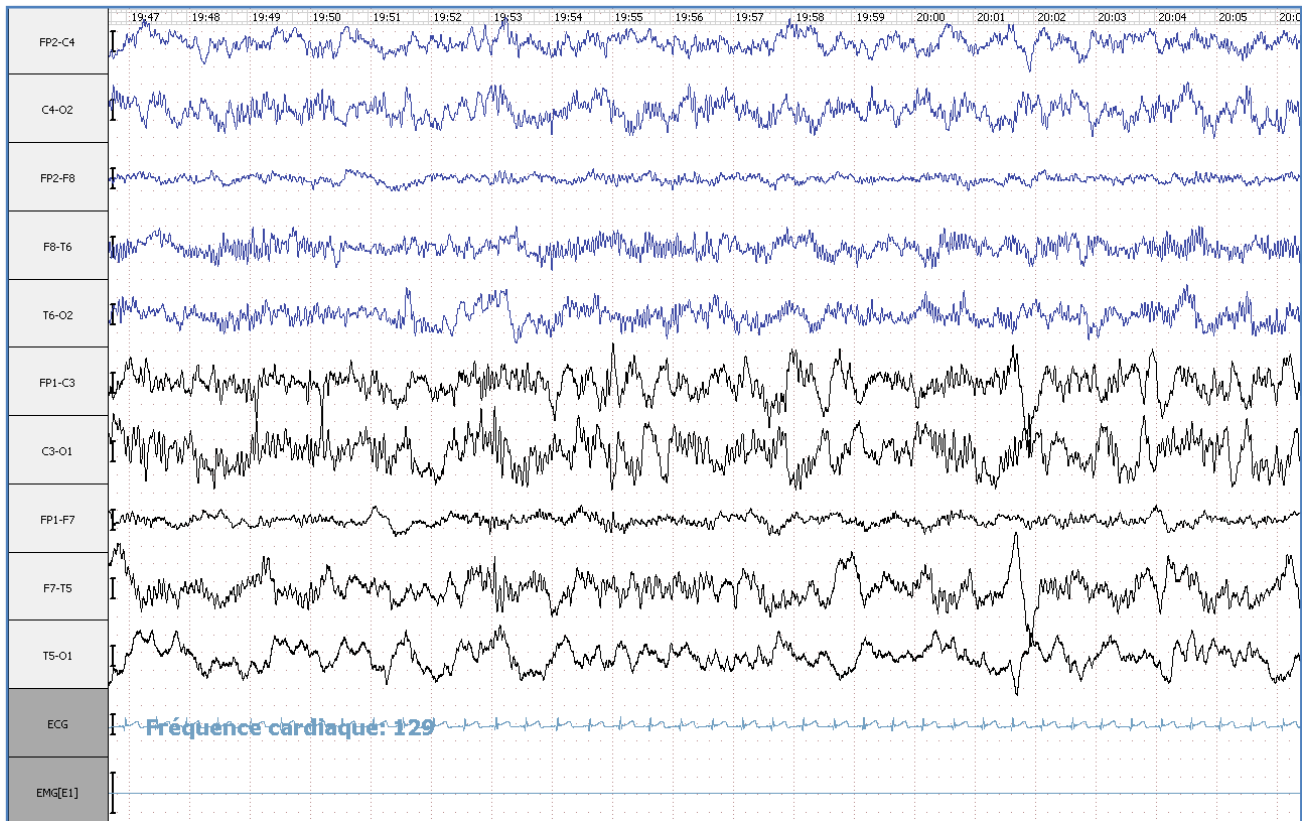
Activité asymétrique plus aigue, plus ample et rapide sur les régions antérieures gauches en faveur d'une lissencéphalie focale.



Activité mal organisée avec des rythmes rapides abondants en faveur d'une lissencéphalie.



Pointes temporelles droites chez un enfant porteur d'une schizencéphalie droite.



Activité asymétrique en faveur d'une pachygyrie focale.

3-Prise en charge :

3-1 les antiépileptiques :

Le valproate de sodium était le traitement de première intention chez 66,6 % des patients, soit en monothérapie dans 15% des cas, ou en association :

- A clobazam (urbanyl) dans 27,2%,
- Au Vigabatrin (Sabril) dans 12% des cas,
- A la Carbamazépine (Tégréto) dans 12% des cas.

La Carbamazépine était prescrite en monothérapie dans 12% des cas, puisque les crises étaient partielles.

Trois patients ont nécessité une trithérapie à base de valproate de sodium et un autre antiépileptique (clobazam, vigabatrine ou carbamazépine).

On avait recours à la corticothérapie chez trois patients souffrant d'un syndrome de West pharmaco résistant.

2-3. Autres :

- Rééducation : kinésithérapie motrice, psychomotricité, orthophonie.
- Prise en charge orthopédique en cas de spasticité avec rétraction et déformation articulaire.
- appareillage orthopédique (coque de verticalisation, corset siège, attelles...) selon les besoins.
- Intégration en structure éducative classique dans la mesure du possible ou mise en place d'une éducation spéciale.

V-Discussion :

1-Rappel embryologique :

L'histogénèse est l'ensemble des phénomènes cellulaires qui aboutissent à la mise en place de cellules différenciées dans le parenchyme cérébral. Elle se déroule selon plusieurs étapes. La neurogenèse est la phase de production des cellules nerveuses à partir des cellules souches qui sont en mitose. Durant la phase de migration, les neurones produits dans la zone germinative profonde se déplacent au travers de la zone intermédiaire, future substance blanche, vers le cortex superficiel, sous-méningé ou les noyaux profonds. La synaptogenèse met en place les contacts entre les neurones, quand ceux-ci ont atteint leur position définitive.

Dans le télencéphale la neurogenèse et la migration neuronale se déroulent essentiellement durant les deux premiers trimestres de la grossesse ; elles participent à la construction cérébrale. La synaptogénèse est un événement plus tardif, débutant à la fin du deuxième trimestre de grossesse et se prolongeant après la naissance ; son apparition conditionne la survenue des deux phénomènes ultimes du développement cérébral : la gyration cérébrale et de la myélinisation.

1-1. Neurogénèse :

Les cellules souches sont des cellules à haut potentiel mitotique, qui produisent des cellules filles identiques à elles-mêmes ; après un nombre prédéterminé de mitoses apparaissent des cellules précurseurs. Les cellules souches expriment des proneurogènes, qui confèrent à une cellule la compétence à produire des neurones. L'expression de ces gènes, qui permet aux cellules ectodermiques de devenir des cellules de la plaque neurale, est sous le contrôle des gènes du développement intervenant dans l'induction neurale et est, de ce fait, imprégnée des informations spatiales relatives à la polarisation du futur tube neural. Ainsi, selon

la localisation (rostrale ou caudale, médiane/ventrale ou latérale/dorsale), les proneurogènes, tout en ayant la même fonction, seront différents. Les cellules précurseurs ont également un haut pouvoir mitotique, une de leur mitose produit une cellule souche et une cellule précurseur. Après un nombre défini de mitoses, les cellules précurseurs cessent de se diviser et deviennent des cellules post-mitotiques (CPM) ; les CPM quittent la zone germinative et gagnent la zone intermédiaire où va débiter leur migration. Les cellules précurseurs expriment des gènes neuronogéniques qui définissent parmi les cellules souches les cellules qui deviendront effectivement des neurones. Les cellules précurseurs sont de deux types : neuronales (qui ne produiront que des neurones) ou neurono-gliales (qui produiront des neurones et la glie radiaire).

La neurogenèse détermine le nombre et le phénotype des neurones. Le nombre de neurones produits est fonction du nombre de mitoses des cellules souches et des cellules précurseurs. Au cours du cycle cellulaire, la mitose survient si le point G1/S est franchi, alors la synthèse d'ADN survient et la cellule est irréversiblement engagée dans la mitose. Dans le cas contraire, elle quitte le cycle cellulaire et devient post-mitotique, ce qui est également un état irréversible pour le neurone. Deux types de facteurs peuvent agir sur le cycle cellulaire :

- Ceux qui favorisent la sortie, donc qui sont susceptibles de diminuer le nombre de cellules produites comme l'acide rétinoïque, les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes.
- Ceux qui favorisent le franchissement du point G1/S, notamment les facteurs de croissance, qui réactivent les cellules souches quiescentes dans la zone ventriculaire du cerveau adulte.

Certaines molécules, en agissant sur le type de mitose, symétrique ou asymétrique, contrôlent l'apparition des CPM : les mutants nuls PAX6 ont une

maturation cérébrale accélérée du fait du raccourcissement du délai nécessaire à l'apparition des CPM.

Le phénotype de neurone de projection (pyramidal, glutamatergique) est acquis au stade de précurseur, avant même la fin de la neurogenèse, le phénotype lié à la situation intracorticale (couches profondes de projection extracorticale, couches superficielles de projection intracorticale à distance : association ou commissuration) est quand à lui déterminé par la date d'apparition du neurone post-mitotique : les neurones de projection générés précocement gagneront les couches profondes, ceux générés tardivement les couches superficielles. Cependant, les paramètres spatiaux peuvent moduler cette donnée temporelle : des neurones de projection générés précocement peuvent acquérir un phénotype tardif (couches superficielles) si leurs derniers cycles de mitose se déroulent dans un environnement <tardif> (transplantations hétérochroniques). Ainsi, les neurones précurseurs générés précocement sont multipotents, alors que ceux générés tardivement ne le sont pas.

L'acquisition du phénotype d'interneurone suit les mêmes modalités : acquisition au stade de précurseurs et phénotype intercortical subordonné à la date d'apparition du neurone post-mitotique : les interneurones générés précocement dans l'éminence médiane peupleront principalement la couche V, tandis que ceux générés tardivement se disposeront dans les couches II et III. Cependant, contrairement aux neurones de projection, les interneurones précurseurs sont multipotents puisque susceptibles, quelle que soit leur date de genèse, de modifier leur phénotype précoce ou tardif selon l'environnement dans lequel s'achève leur cycle mitotique.

1-2. Migration :

Le neurone post-mitotique, pourvue de ses « instructions phénotypiques » va entamer un déplacement vers son site définitif, noyau ou plateau cortical : c'est le phénomène de migration.

D'un point de vue morphologique, il existe deux types de migration :

- une migration radiaire où le neurone se déplace selon un axe reliant la zone ventriculaire à la surface cérébrale en s'appuyant sur un guide glial, avec une vitesse de $14\mu\text{m/h}$ et d'une façon monodirectionnelle et monopartenaire (glie radiaire).
- une migration tangentielle, durant laquelle les neurones se déplacent selon un axe perpendiculaire au réseau glial radiaire, sans guide matériel mais sous le contrôle de signaux d'attraction ou répulsion émis par la matrice extracellulaire du parenchyme cérébral. Cette migration est multidirectionnelle et ira d'une cellule à l'autre avec une vitesse de $30\mu\text{m/h}$).

Au cours de la migration, le déplacement de la cellule est induit par le mouvement du noyau, lui-même dépendant du remodelage actif du cytosquelette. Alors que l'actine et la myosine interviennent dans la dynamique du cytosquelette, les microtubules en sont la composante structurelle. La base du mouvement est l'écartement progressif entre centrosome et noyau par déplacement du premier dans le prolongement apical du neurone (phase de repos) ce qui crée des forces de tension intracellulaires et aboutit au rapprochement secondaire et rapide du noyau contre le centrosome (phase de mouvement).

La plaque corticale est la destination finale des neurones en migration provenant de la zone ventriculaire. Ils vont s'y ordonner en couches successives selon un schéma bien défini : les premiers neurones apparus à la zone ventriculaire

vont être les premiers à migrer. On assiste alors à une arrivée au niveau de la plaque corticale de vagues successives de neurones en migration qui vont systématiquement se placer en position superficielle, refoulant en profondeur les neurones déjà en place définissant un pattern architectural « inside out » : les neurones récemment apparus traversent les couches déjà formées pour former les couches superficielles.

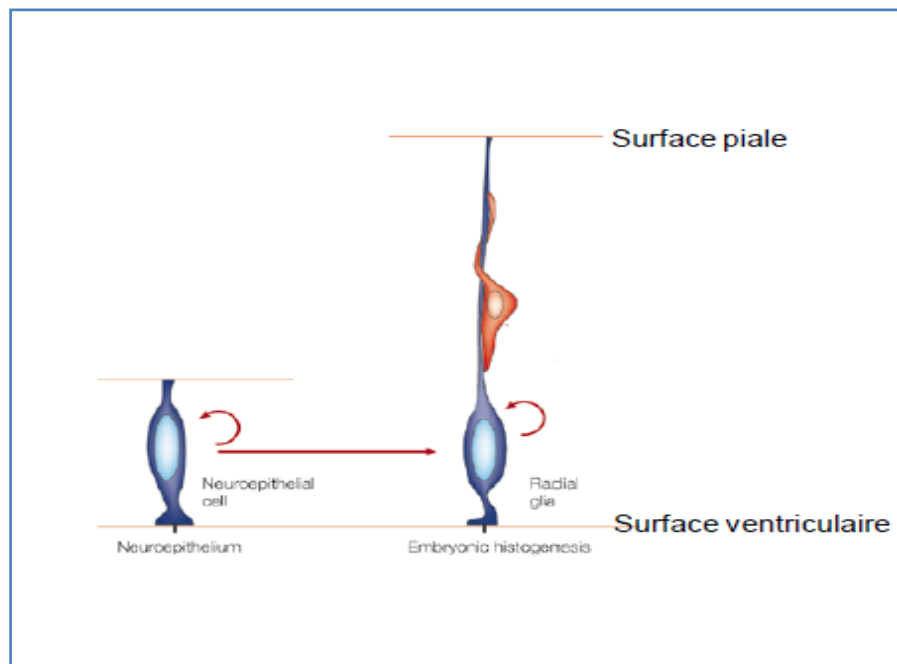


Schéma 1 : migration radiaire des neurones générés dans la zone germinale du cortex. Ils migrent le long de fibres appelées glie radiaire. (7)

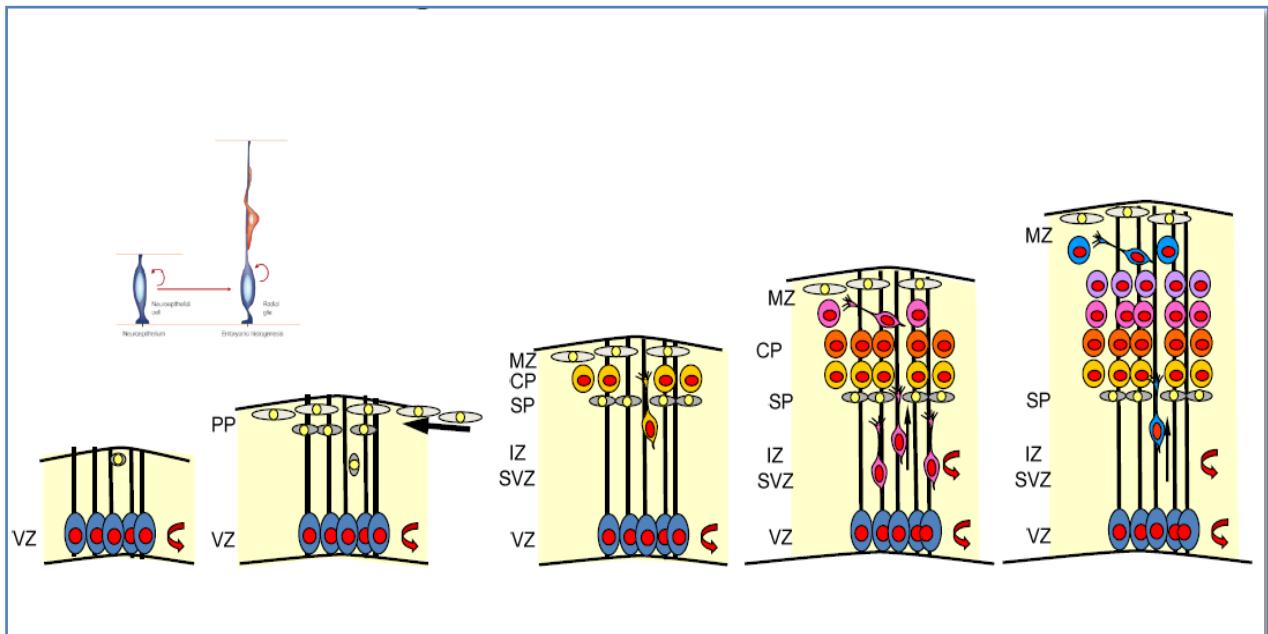


Schéma 2 : La Corticogenèse: Un Processus «Inside-Out». (7)

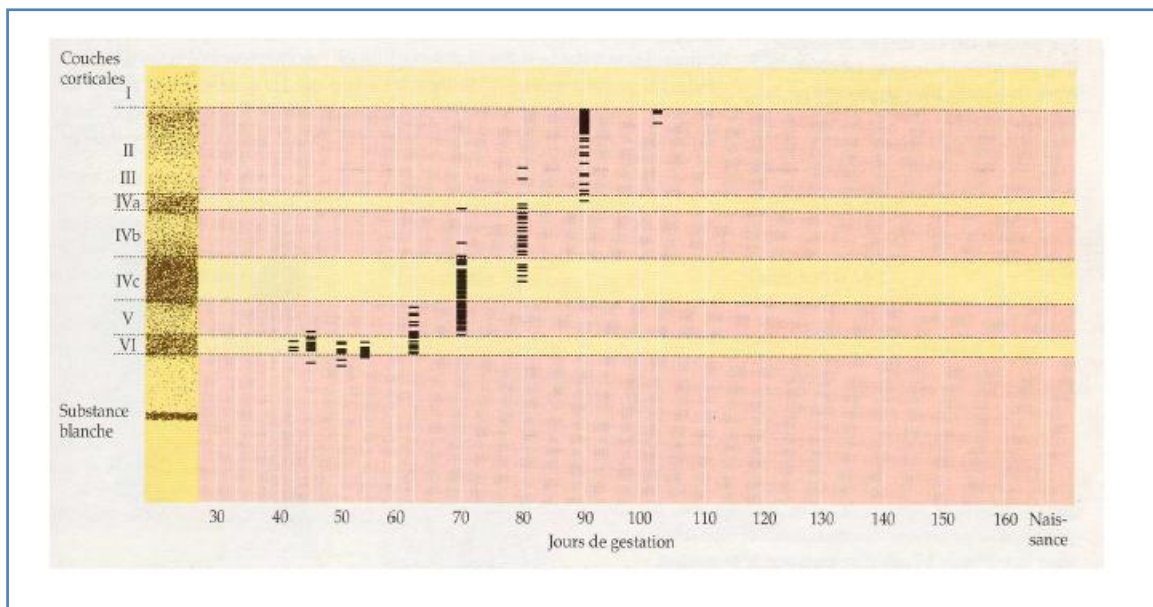


Schéma 3 : Naissance des neurones au cours de la gestation du singe rhésus. (7)

Les différentes études menées au cours des deux dernières décennies ont pu identifier le rôle des différents facteurs moléculaires dans le contrôle de cette migration neuronale : facteurs motogéniques (initiant le mouvement), dynamiques du cytosquelette (permettant le mouvement) et d'adhésion cellulaire (donnant un support au déplacement).

- Molécules du cytosquelette qui jouent un rôle dans l'initiation de la migration (filamine A (FLNA), ADP ribosylation factor guanine exchange factor 2 (AR-FGEF2), double cortine, Lis1)
- Molécules intervenant dans la lamination et l'adhésion cellulaire (reeline, p35, cdk5, Brn1 / Brn2)
- Molécules modulant la glycosylation qui interviennent dans l'arrêt de la migration (POMT1, POMGnT1, fukutine).
- Autres facteurs incluant les neurotransmetteurs (glutamate, GABA), les facteurs neurotrophiques tels les hormones thyroïdiennes, des molécules dérivant du métabolisme peroxysomal et des facteurs environnementaux (éthanol).

Des mutations génétiques altérant l'expression de l'un ou l'autre de ces facteurs sont à l'origine de malformations humaines avec troubles de la migration (par exemple Lis1 et DXC pour la migration radiaire, XLAG pour la migration tangentielle).

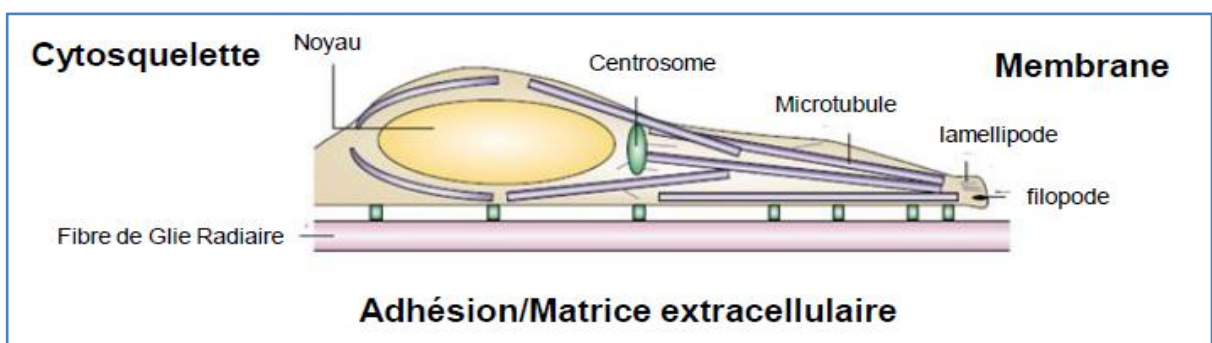


Schéma 4 : Processus cellulaire de la migration neuronale. (7)

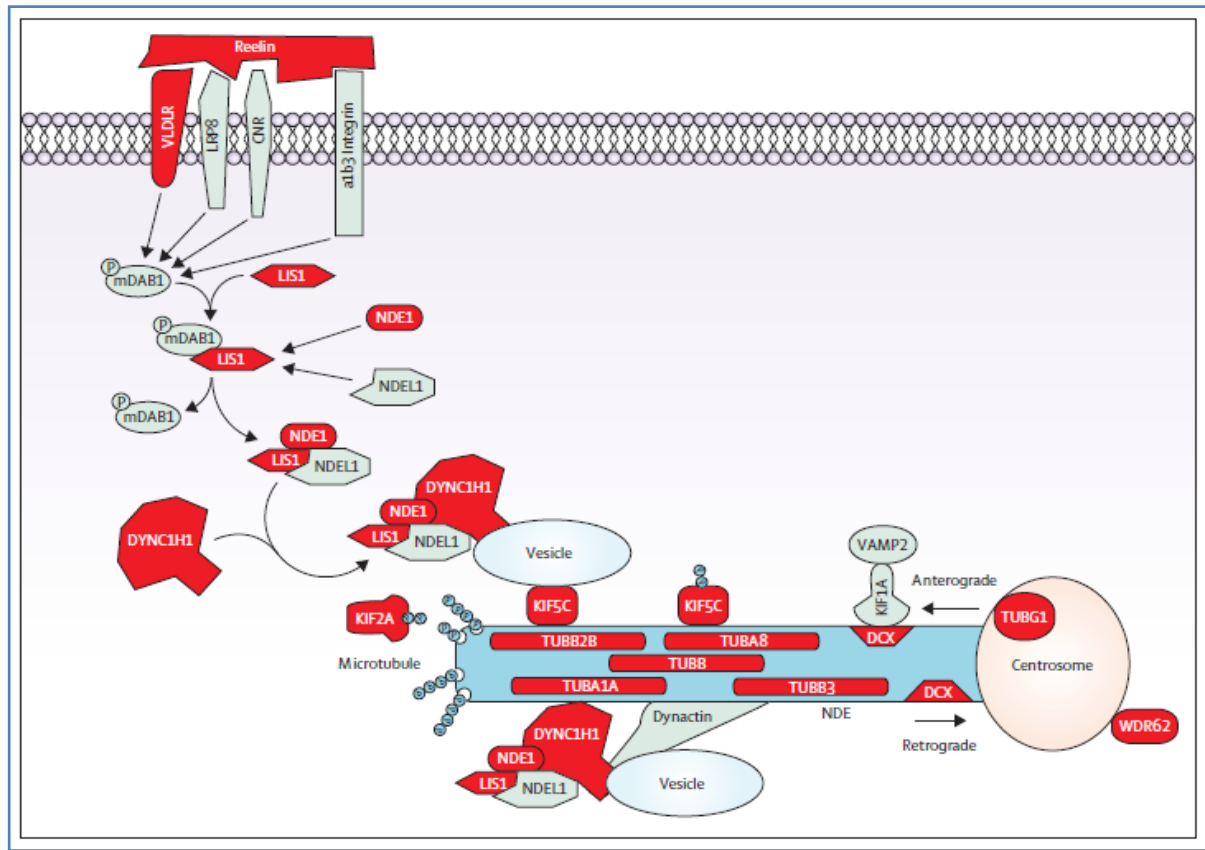


Schéma 5 : Représentation schématique de la voie de signalisation de la migration neuronale.(5)

Ces deux types de migrations ont des fonctions complémentaires. La migration radiaire est essentiellement le mode de déplacement des neurones générés dans la zone ventriculaire (ZV), la migration tangentielle est le lot des neurones produits dans la zone subventriculaire (ZSV) des éminences ganglionnaires du subpallium ou de la lèvre rhombique rhombencéphalique. La migration radiaire met en place des neurones de projection (faisant synapse dans des structures non corticales) tandis que la migration tangentielle positionne les interneurones (qui font synapse au sein du cortex).

D'un point de vue développemental, la migration radiaire respecte les frontières phénotypiques instaurées dans la zone ventriculaire, et permet la

projection de la mosaïque d'identités neuronales de l'ensemble de la zone ventriculaire sur les futurs sites. A contrario, la migration tangentielle « transgresse » ces frontières : elle intervient pour parachever la mosaïque d'identités précédentes en y adjoignant des types de neuronaux particuliers générés en des sites restreints spécifiques. Pour autant, la migration tangentielle a son rôle dans le transfert des identités A/P et D/V, via les sites de production où ces gradients ont déposé leur empreinte. Enfin, ces deux types de migration peuvent être empruntés par les mêmes cellules à deux stades développementaux différents ; ainsi après la phase de migration tangentielle qui transporte les interneurones néocorticaux ou cérébelleux en leur site cortical définitif, c'est par migration radiaire qu'ils rejoindront leur site définitif au sein des couches corticales.

1-2. La gyration :

Plusieurs études anatomiques ont étudié le déroulement de la gyration durant la période fœtale et décrivent une chronologie précise, toutefois décalée (plus précoce) par rapport à celle qui pourrait être déterminée par les études in vivo échographiques ou radiologiques.

Les fissures et scissures primaires (les plus précoces) apparaissent dès la 10^e SG (fissure inter-hémisphérique) et se mettent en place jusqu'à la 29^e SG :

- à partir de la 10^e SG, la fissure inter-hémisphérique est visible sur la ligne médiane ; il n'existe à ce moment-là aucune décussation visible ;
- dès 16 SG on peut identifier :
 - à la base du cerveau, le sillon olfactif qui sépare le gyrus rectus, centre limbique de la partie inférieure du lobe frontal ;
 - sur la face latérale, la scissure sylvienne apparue lors de la temporalisation des vésicules hémisphériques et séparant le lobe frontal du lobe temporal, et le sillon pariéto-occipital en position

dorso-médiane qui délimite le lobe occipital du lobe pariétal et se prolonge sur la face interne par la scissure calcarine ;

- sur la face interne, la scissure calcarine et au fur et à mesure que les fibres commissurales calleuses se mettent en place, les sillons cingulaire et les sillons calleux délimitent le gyrus cingulaire.
- Entre 20 et 23 SG apparaissent à la base du cerveau le sillon collatéral entre le lobe temporal, externe, et le gyrus para-hippocampique, interne, bordant la formation hippocampique, para-sagittale, à la face latérale le sillon central rolandique, séparant le lobe frontal en avant du lobe pariétal en arrière et le sillon temporal supérieur séparant le gyrus temporal supérieur, centre auditif primaire, du reste du lobe temporal ;
- Entre 24 et 27 SG apparaissent des sillons au sein des lobes précédemment délimités par les scissures primaires tardives, les sillons pré_ et post-central, et le sillon frontal supérieur, dans le lobe pariétal, le sillon intrapariétal ; dans le lobe temporal, apparaît le sillon temporal et le sillon occipito-temporal ;
- Entre 28 et 31 SG apparaissent les sillons temporal inférieur et pariétal inférieur.
- Les sillons secondaires apparaissent après 32 SG, les sillons tertiaires après 36 SG et leur mise en place s'effectue jusqu'aux premiers mois post-natals ; contrairement aux sillons primaires, les sillons secondaires et tertiaires s'expriment avec une variabilité entre individus croissante.

2-Classification :

CLASSIFICATION DES MALFORMATIONS CORTICALES (BARKOVICH ET AL. MODIFIÉE)[2]

Malformation due à une anomalie de la prolifération neuronale et gliale ou de l'apoptose:

- a. Diminution de la prolifération/ augmentation de l'apoptose: Microcéphalies:
 - Microcéphalie avec un cortex normal ou fin.
 - Microlissencéphalie (microcéphalie extrême avec un cortex fin).
 - Microcéphalie avec polymicrogyrie/dysplasie corticale.
- b. Augmentation de la prolifération/ diminution de l'apoptose (types cellulaires normaux):
 - Mégalencéphalie
- c. Prolifération anormale (types cellulaires anormaux):
 1. Non tumorale:
 - Hamartome cortical de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
 - Dysplasie corticale focale avec cellules ballonnées (dysplasie corticale de type II)
 - Hémimegalencéphalies.
 - Dysplasie corticale transcérébrale.
 2. Tumorale:
 - Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (prolifération anormale des trois lignées cellulaires: neuronale, oligodendrogliale et astrocytaire).
 - Gangliogliome (prédominance gliale).
 - Gangliocytome (prédominance neuronale).

Malformation due à une anomalie de la migration neuronale:

- a. Lissencéphalie classique (type 1) et spectre des hétérotopies sous corticales en bande.
- b. Lissencéphalie de type II (en pavé)
 - 1. Syndrome comportant une dystrophie musculaire congénitale.
 - 2. Syndrome sans atteinte musculaire.
- c. Hétérotopie de substance grise nodulaire
 - 1. Sous épendymaire (périventriculaire).
 - 2. Sous corticales (autres que les hétérotopies en bandes).
 - 3. Marginales glioneurales.

Malformations dues à une anomalie de l'organisation corticale:

A – Polymicrogyrie et schizencéphalie:

- 1. Polymicrogyrie bilatérale.
- 2. Schizencéphalie.
- 3. Polymicrogyrie avec d'autres malformations cérébrales ou anomalies.
- 4. Polymicrogyrie ou schizencéphalie associée à des anomalies congénitales multiples ou des retards mentaux.

B – Dysplasie corticale sans cellule ballonnée.

C – Microdysgénésie.

Malformations corticales non classées.

2-1. Malformation corticale due à un trouble de la prolifération cellulaire :

Ils sont responsables de lésions comportant de profondes anomalies cellulaires à la fois neuronales et gliales, associées à un trouble majeur de l'organisation corticales.

Malformations	Clinique	Gènes	IRM
Microcéphalie	Retard mental, microcéphalie	ASPM , microcéphaline, CDK5, RAP2, CENPJ	diminution de la taille du cerveau
Hémimégalencéphalie	hémiparésie spastique controlatérale à la malformation, retard mental et épilepsie.	En fonction du syndrome associé.	un épaississement du parenchyme cérébral dans l'hémisphère concerné avec élargissement du ventricule latéral.
Mégalencéphalie	Augmentation du PC sans signes d'hypertension intracrânienne.	En fonction de la cause : primitive ou secondaire.	Augmentation du volume cérébrale par rapport à l'âge, sans hydrocéphalie.
Dysplasie corticale focales type TAYLOR	épilepsie partielle sévère débutant dans la première enfance. Parfois des spasmes infantiles	TSC1	cortex épaissi et en hyper signal T2. Mauvaise différenciation SB/SG avec une jonction floue
Sclérose tubéreuse de Bourneville	développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. La peau, le cerveau et les reins sont souvent atteints, les yeux, le cœur, et les poumons	TSC1, TSC2	Tubers cortico-sous corticaux. *Gyral core. *Lignes de migration. *Nodules sous ependymaires. *Tumeurs à cellules géantes.

Tableau 1 : Malformation corticale due à un trouble de la prolifération cellulaire.

a-Microcéphalies :

Nous nous limiterons aux formes primaires des microcéphalies, après avoir exclus les microcéphalies secondaires (infections TORCH, ischémie, maladie métabolique, exposition aux toxiques ou aux rayonnements).

On distingue deux formes cliniques au sein des microcéphalies primaires, les deux types étant de transmission autosomique récessive et liés à un défaut de la

prolifération neuronogliale. Dans les deux cas, le cortex est d'épaisseur normale ou réduite et présente une architecture conservée en six couches.

a-1 La *microcephalia vera* (ou microcéphalie vrai ou microcerveau radiaire ou MCPH) désigne une affection génétique dans laquelle le cerveau est de petite taille en raison du nombre diminué de neurones, mais où il conserve une migration normale, sans anomalie anatomique notable.

Histologie : déplétion neuronale sévère dans les couches II et III.

La clinique : Les enfants porteurs de ce type de microcéphalie ont un retard mental léger à modéré, sans signe neurologique et habituellement sans épilepsie associée. Le PC se situe entre 24 et 29cm à la naissance puis va croître régulièrement selon une courbe qui reste très en deçà des valeurs normales.

La génétique : Plusieurs locus de gènes à l'origine de cette malformation sont connus et 4 gènes sont identifiés : ASPM, microcéphaline, CDK5RAP2, CENPJ. ASPM est le plus souvent en cause.

L'IRM : diminution de la taille du cerveau.

a-2 les *microcéphalies à gyration simplifiées* (ou MSG) ont été longtemps confondues avec la microcephalia vera ou la lissencéphalie. Elles ont un pattern gyral simplifié et une profondeur insuffisante des sillons. Cinq types ont été identifiés sur la base de l'IRM et de l'état neurologique, mais en réalité il existe un continuum phénotypique entre toutes ces entités.

La clinique : le retard est plus sévère que dans la microcephalia vera. Il peut y avoir une atteinte motrice avec signes pyramidaux. Les formes les plus sévères s'accompagnent d'épilepsie précoce et d'un déficit cognitif majeur avec parfois mise en jeu du pronostic vital.

b- Hémimégalencéphalie :

L' hémimégalencéphalie (HME) est caractérisée par une hypertrophie unilatérale plus ou moins étendue d'un hémisphère cérébral, avec augmentation de volume de la substance blanche et dilatation du ventricule latéral ipsi-latéral. L'HME peut être isolée ou s'inscrire dans différents syndrome neurocutanés. Le cortex peut combiner des zones d'agyrie-pachygyrie et de polymicrogyrie en rapport avec un désordre de l'architecture néocorticale.

Histologie : Le cortex est constitué de 4 couches et d'ilots de neurones géants. La substance blanche, augmentée de volume, contient des astrocytes multinucléés et des zones de gliose.

La clinique : hémiparésie spastique controlatérale à la malformation avec hémianopsie et retard mental. L'épilepsie est au-devant des signes cliniques.

Les aspects électroencéphalographiques peuvent parfois être évocateurs montrant une activité rythmique asymétrique et de grande amplitude, d'autres aspects EEG sont possibles : complexes triphasés de grande amplitude, aspect de burst suppression asymétrique.

L'IRM : un épaississement du parenchyme cérébral dans l'hémisphère concerné avec élargissement du ventricule latéral et, parfois amincissement de la voûte crânienne en regard. L'hypersignal de la substance blanche en séquences pondérées T2 et FLAIR est à mettre en relation avec une gliose.

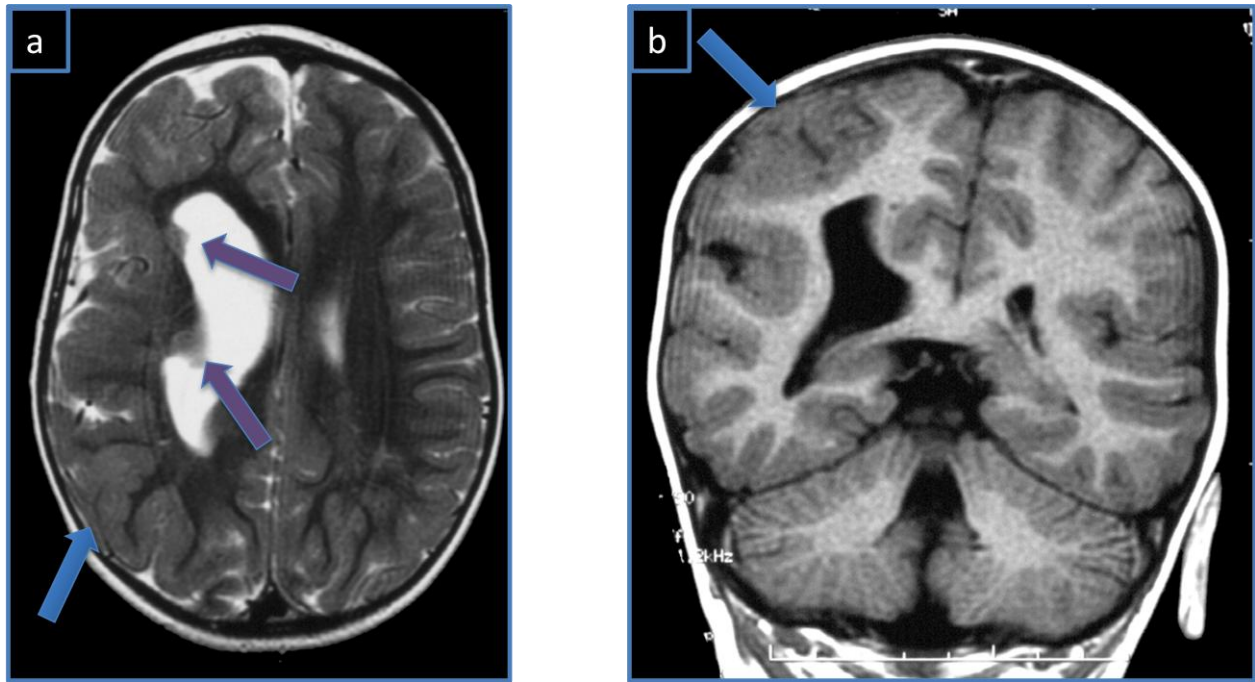


Figure 1 : Coupes axiale T2 (a) et coronale T1(b):Hypertrophie de l'hémisphère cérébral droit avec un cortex épais, élargissement du ventricule latéral homolatéral et nodules d'hétérotopie périventriculaires.[2]

c-Mégalencéphalies

Le terme de *mégalencéphalie* définit un cerveau dont le poids est supérieur à + 2dS ou au-dessus du 98^e centile, sans élargissement des cavités ventriculaires ni augmentation de la pression intracrânienne. Il doit être distingué du terme de *macrocéphalie*, qui définit une augmentation du périmètre crânien supérieure à + 2dS ou au 98^e centile et peut être également la traduction d'une hydrocéphalie, d'un œdème cérébral diffus, d'un processus occupant de l'espace ou d'un épaissement des structures osseuses crâniennes tel qu'on l'observe dans certaines dysplasies osseuses. Une lésion qui est responsable d'une augmentation du volume du cerveau par élévation de la pression intracrânienne, sans augmentation de la masse parenchymateuse cérébrale proprement dite, n'est pas stricto sensu une mégalencéphalie.

La classification étiopathogénique permet de distinguer :

- des mégalencéphalies primitives ou « anatomiques» qui sont : isolées, sporadiques ou familiales, autosomiques, dominantes ou récessives. Ces formes familiales bénignes représentent la grande majorité des cas de mégalencéphalies. De rares observations avec symptomatologie neurologique sévère ont cependant été rapportées ; associées à des troubles de la croissance divers dont certaines ostéochondrodysplasies (achondroplasie et nanisme thanatophore), syndromes de gigantisme dont le plus connu est le syndrome de Sotos, syndrome de Greig, autosomique dominant avec anomalies des extrémités, à un syndrome neurocutané, notamment sclérose tubéreuse de Bourneville, et à divers syndromes tels le Klinefelter ou le FG-syndrome lié à l’X.
- des mégalencéphalies secondaires métaboliques observées dans des : maladies lysosomiales : mucopolysaccharidoses, mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses (gangliosidose à GM1 et gangliosidose à GM2) ; acidopathies organiques : acidurie glutarique de type II, acidurie mévalonique ; leucodystrophies, maladie d’Alexander et maladie de Canavan (acidurie N-acétylaspartique); affections endocriniennes, hypoparathyroïdie.

Dans les formes isolées familiales, la mégalencéphalie est présente dès la naissance, s’accroît rapidement au cours des premiers mois de vie, puis se stabilise. Le pronostic neurologique des mégalencéphalies familiales isolées est favorable dans la majorité des cas, de même que dans l’achondroplasie. Retard mental et déficit neurologique sont rares.

Dans les formes associées à des syndromes neurocutanés, à des maladies métaboliques et dans le syndrome de Sotos, la mégalencéphalie n’apparaît qu’au

cours de la première année de vie, voire plus tard. Elle s'accroît progressivement, associée à une détérioration neurologique de pronostic défavorable.

d-Dysplasies corticales focales types TAYLOR (ou type II) :

L'histologie : Perte de la lamination corticale avec présence de neurones géants dysmorphiques et de cellules ballonnées présentes dans le cortex et la substance blanche adjacente : similitudes histopathologiques avec les lésions observées dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et l'hémimégalencéphalie.

La génétique : des anomalies au niveau d'un gène impliqué dans la sclérose tubéreuse (TSC1).

La clinique : épilepsie partielle sévère débutant dans la première enfance. Parfois des spasmes infantiles peuvent s'observer chez le nourrisson.

La sémiologie des crises est stéréotypée et en rapport avec le siège de la lésion.

L'IRM : cortex épaissi et en hyper signal T2.

Mauvaise différenciation SB/SG avec une jonction floue : signe le plus constant.

SB adjacente en hypersignal T2 avec aspect en bandes s'étendant jusqu'au ventricule (Dc de TAYLOR).

e-Sclérose tubéreuse de Bourneville:

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique, principalement caractérisée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. La peau, le cerveau et les reins sont souvent atteints, les yeux, le cœur, et les poumons le sont moins souvent. Cette maladie se caractérise par la grande diversité de ses manifestations avec une évolution très variable d'une personne à l'autre, allant de formes pratiquement inapparentes, limitées à la peau, à des formes plus sévères.

La génétique : maladie à transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

Deux gènes pouvant être responsables de la maladie. Le premier est TSC1, localisé sur le chromosome 9 et le second est TSC2, sur le chromosome 16.

La clinique : Les manifestations de la STB sont très variées car la maladie peut atteindre de nombreux organes.

–Atteinte cutanée :

- ❖ Les angiofibromes ou adénomes de Pringle sont présents chez 85% des personnes atteints, Ce sont de petites tuméfactions arrondies, de couleur rouge brunâtre, situées sur les joues, les ailes du nez et parfois le menton.
- ❖ La plaque fibreuse du front est une lésion caractéristique, c'est une lésion surélevée, rouge.
- ❖ Les taches achromiques ou hypomélaniques sont très fréquentes et retrouvées chez 80 % des personnes atteintes. Ce sont des taches de couleur blanche, de taille variable. Cependant, elles ne sont pas spécifiques et peuvent se voir chez des personnes n'ayant pas de sclérose tubéreuse.
- ❖ Les plaques « peau de chagrin » sont présentes chez 20 à 40 % des malades, il s'agit d'une région de peau un peu épaissie et décolorée, située souvent dans le bas du dos.
- ❖ Les fibro-kératomes unguéaux ou tumeurs de Koenen se voient chez 50 % des malades. Ce sont des petites excroissances de chair, de la taille d'un grain de blé, apparaissant à la jonction de la peau et des ongles des pieds ou des mains.
- ❖ Les molluscums pendulum sont des tuméfactions cutanées bénignes, se présentant sous la forme de petites excroissances de « chair ».

–Atteintes neurologiques :

Elles sont variables et se manifestent par des crises épileptiques, une déficience intellectuelle, ou des troubles du comportement. Elles sont essentiellement en rapport avec des lésions corticales (tubers) et des lésions de dysplasie corticale.

A l'IRM, on peut décrire diverses anomalies :

- ❖ Tubers : hypersignaux T2 et FLAIR triangulaires cortico-sous-corticaux
- ❖ Gyral core : zones où il y a une impression de gyrus vides (pseudo-kyste en hypo T1, et hyper T2 et FLAIR)
- ❖ Lignes de migration : qui partent de la région ventriculaire jusqu'au cortex avec anomalie de signal de la substance blanche.
- ❖ Nodules sous épendymaires plus ou moins intense en fonction du degré de la calcification et pouvant être rehaussées après injection de produits de contraste.
- ❖ Tumeurs à cellules géantes : présentent les mêmes aspects que les nodules sous épendymaires mais en diffèrent par leur plus grande taille et une prise de contraste intense.

– Atteinte de l'œil :

Elle consiste en des tumeurs bénignes de la rétine ou phacomes rétinien, présents chez environ la moitié des personnes ayant une STB. Ces lésions n'entraînent le plus souvent aucune gêne visuelle. Elles sont visibles au fond d'œil.

– Atteinte rénale :

Elle consiste surtout en la présence de tumeurs rénales bénignes, non cancéreuses (angiomyolipomes). Elles ne donnent aucune manifestation clinique, elles sont découvertes lors d'un examen systématique.

– **Atteinte cardiaque :**

Les rhabdomyomes cardiaques, ce sont des tumeurs bénignes du cœur, elles peuvent causer un dysfonctionnement des valvules cardiaques ou des arythmies.

–**Autres atteintes :** pulmonaire, osseuse, tube digestif,....

2-2. Malformations corticales dues à un trouble de la migration cellulaire

Malformations	Clinique	Gène	IRM
Hétérotopie nodulaire périventriculaire	Retard mental et épilepsie	FLNA, ARFGEF2	amas hétérotopique qui a le même signal que la substance grise
Hétérotopie en bande sous corticale	un retard mental modéré avec discrets signes pyramidaux et dysarthrie	LIS1, XLIS, ou DCX.	hétérotopies qui ont le même signal que le cortex au fil des différentes séquences
Lissencéphalies	En fonction du types de la lissencéphalie (dysmorphie, microcéphalie, retard mental, épilepsie,...)	LIS1, DCX, XLIS, TUBA1A, RELN	cortex lisse soit dépourvu de sillons et de circonvolutions « <i>agyrie</i> », soit avec des circonvolutions anormalement peu nombreuses et larges « <i>pachyrie</i> ».

Tableau 2 : les malformations corticales dues à un trouble de la migration cellulaire.

a-Hétérotopies nodulaires périventriculaire :

L'hétérotopie nodulaire est constituée par un amas de neurones qui n'ont pas effectué leur migration et se trouvent ainsi en dehors du cortex, bordant souvent les ventricules, plus rarement au niveau de la substance blanche. Ils peuvent être uni ou bilatéraux, isolés ou associés à d'autres anomalies cérébrales.

La clinique : Les hétérotopies peuvent être purement asymptomatiques ou s'inscrire dans des tableaux associant retard mental sévère et épilepsie.

L'IRM : amas hétérotopique qui a le même signal que la substance grise.

La génétique : Certains gènes ont été identifiés dans les formes héréditaires. Ainsi des mutations du gène FLNA codant la filamine A et appartenant au chromosome X ont été retrouvées chez les filles (mutation létale chez le garçon). Plus récemment des mutations d'un autre gène, ARFGEF2 (ADP-ribosylation factor guanine exchange factor2), ont été retrouvées dans des formes autosomiques récessives sévères avec microcéphalie, mouvements anormaux et infections à répétitions.

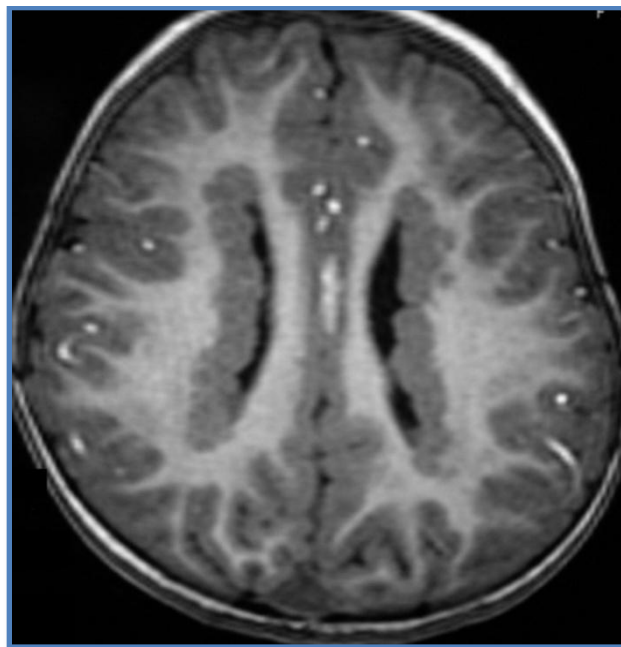


Figure 2 : Coupe axiale T1 après Gadolinium : masses nodulaires de SG périventriculaires. [2]

Des HNP ont été décrites en association avec d'autres anomalies :

- HNP avec hydrocéphalie
- HNP avec polymicrogyrie
- HPN avec dysplasie fronto-nasale.
- HPN avec agénésie du corps calleux comme dans le syndrome d'Aicardi qui inclue en plus une polymicrogyrie, des hétérotopies sous corticales et une atteinte oculaire (lacunes chorio-rétiniennes). C'est un syndrome dominant lié à l'X, létal chez le garçon.

b-Hétérotopies en bande sous corticales :

Les hétérotopies en bande sous-corticales (HBSC) consistent en de larges bandes de substance grise symétriques et circonférentielles situées sous le cortex dont elles sont séparées par une fine bande de substance blanche. La surface corticale sus-jacente est habituellement normale. L'hétérotopie en bande sous-corticale est souvent appelée double cortex. Les bandes peuvent être unilatérales, bilatérales, focales (frontales et pariétales) ou diffuses.

La clinique : un retard mental modéré avec discrets signes pyramidaux et dysarthrie. Certains ont une intelligence normale, d'autres ont déficit beaucoup plus marqué. L'épilepsie est variable dans son expression, partielle ou généralisée, facile à contrôler par la thérapeutique ou, le plus souvent, pharmacorésistante.

L'IRM : permet de poser le diagnostic en montrant les hétérotopies qui ont le même signal que le cortex au fil des différentes séquences. En PET l'hétérotopie a la même activité métabolique que le cortex. L'IRM fonctionnelle témoigne du caractère fonctionnel de l'hétérotopie.

La génétique : Le fait que la plupart des patients atteint d'HBSC sont des filles, avait fait suspecter l'existence d'une transmission liée à l'X. Cette observation était confirmée plus tard par le séquençage des gènes LIS1 et XLIS ou DCX

(doublecortine). Ces deux gènes responsables de lissencéphalies. Le gène LIS1 est souvent responsable lissencéphalie autosomale plus rarement d'hétérotopies sous corticales. Quant au gène DCX, les garçons atteints seront porteurs de lissencéphalie alors que les filles présentent des hétérotopies sous corticales.

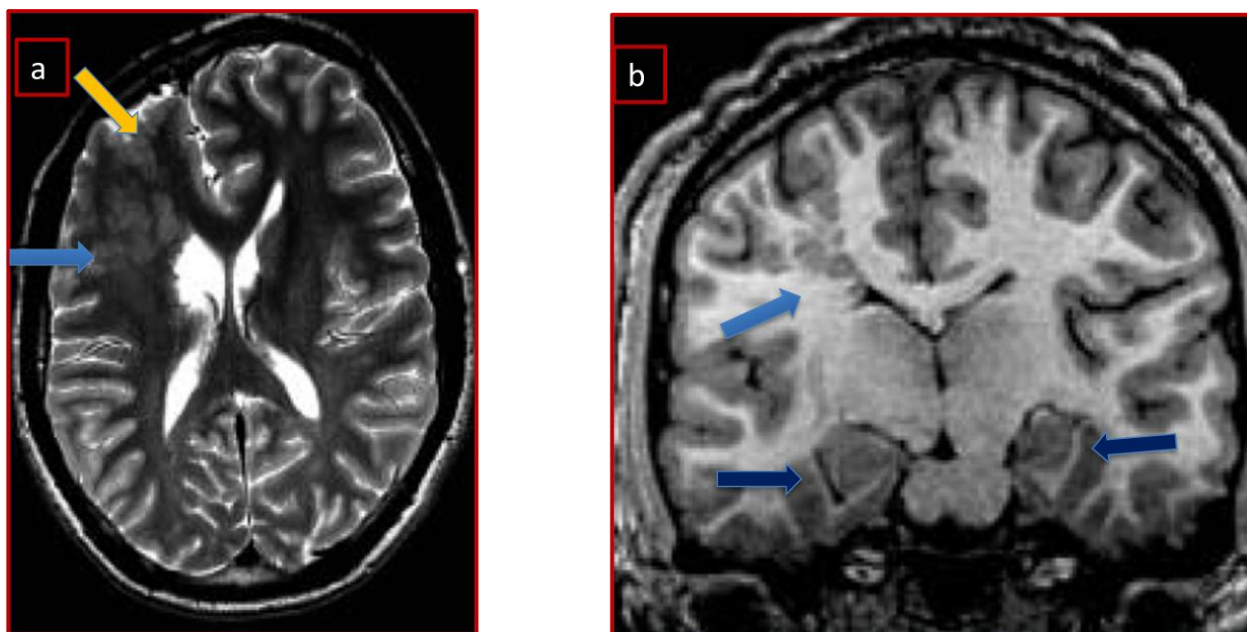


Figure 3 : Coupe axiale T2 (a) et reconstruction coronale IRT1 (b) : Multiples nodules de substance grise hétérotopique interposée entre le cortex et la paroi ventriculaire. Le cortex en regard est peu plissé. L'hémisphère droit est diminué de taille. Aspect malformatif des régions hippocampiques. [2]

c-Lissencéphalie :

Le terme de ***lissencéphalie*** désigne un cortex lisse soit dépourvu de sillons et de circonvolutions « ***agyrie*** », soit avec des circonvolutions anormalement peu nombreuses et larges « ***pachyrie*** ».

Les classifications largement utilisées sont celles proposées par Barkovitch, basées sur des critères neuropathologiques et génétiques en tenant compte des malformations associées.

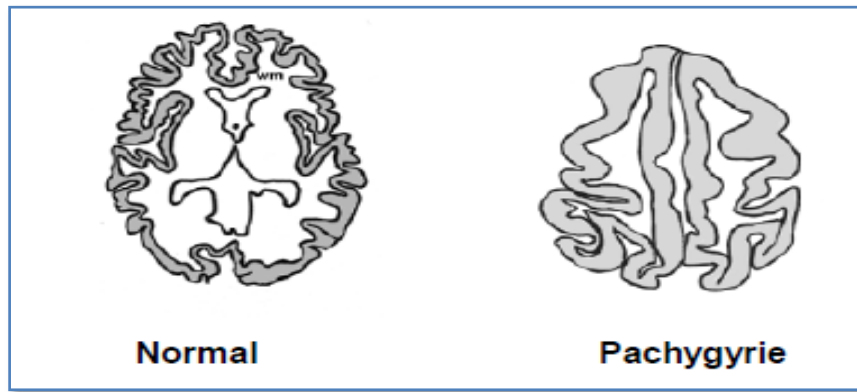


Schéma 6 : pachygyrie : Hypoplasie du cerveau, simplification des circonvolutions et épaississement du cortex. [7]

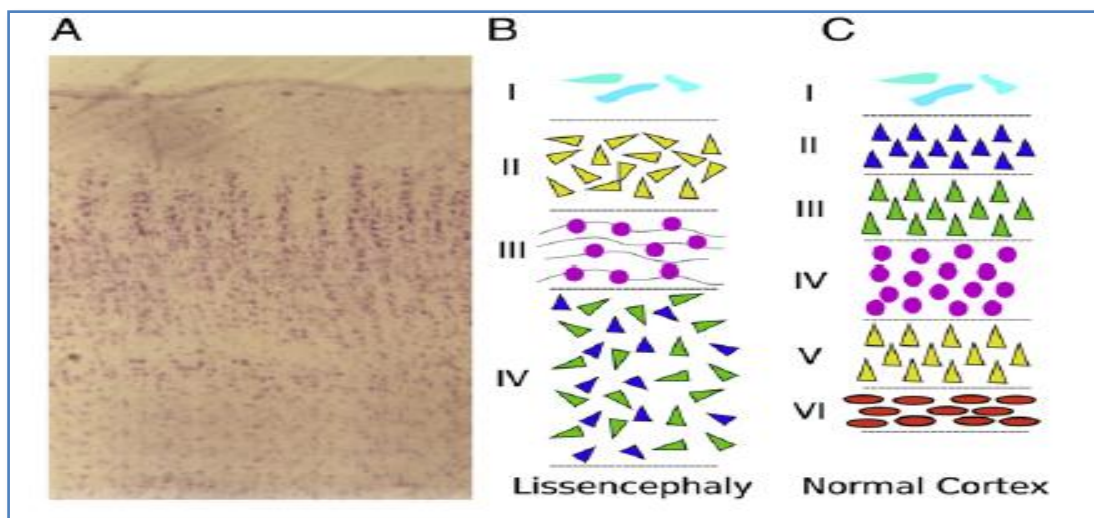


Schéma 7 : (A) section histopathologique d'un patient avec lissencéphalie (B) Schéma des couches corticales dans la lissencéphalie classique (4 couches non-organisé) et (C) organisation normale laminaire corticale (6 couches). [6]

Tableau I. – Classification des lissencéphalies.
Classification of lissencephalies.

A) Lissencéphalies classiques et variants (ex : type 1)
1) lissencéphalies classiques :
1-a) Mutations <i>LIS 1</i> (lissencéphalie isolée et syndrome de Miller-Dieker)
1-b) Mutations <i>DCX</i>
1-c) Mutations <i>TUBA3</i>
1-d) Lissencéphalies type 1, inexpliquées
2) Mutations <i>ARX</i> avec agénésie du corps calleux (syndrome XLAG)
3) Lissencéphalies avec hypoplasie cérébelleuse
4) Microlissencéphalies
5) Lissencéphalies syndromiques
B) Lissencéphalies pavimenteuses (en anglais : cobblestone lissencephaly ou cobblestone dysplasia)
1) Syndrome de Walker-Warburg ou syndrome HARD (+/- E)
2) Syndrome de Fukuyama
3) Syndrome Muscle-Eye-Brain (MEB).
C) Lissencéphalies, type 3
1) Syndrome de Neu-Laxova
2) Lissencéphalie de type Encha-Razavi-Larroche
3) Microcéphalie — agénésie du corps calleux — hypoplasie cérébelleuse — dysmorphie — épiphyses ponctuées.

Tableau 3 : classification des lissencéphalies.[3]

c-1 Lissencéphalies classiques :

Les *lissencéphalies classiques*, également appelées *lissencéphalies de type I*, sont caractérisées par une agyrie ou pachygyrie, constamment associée à une microcéphalie, à un élargissement des ventricules latéraux – particulièrement au niveau des carrefours – et à une hypoplasie du corps calleux.

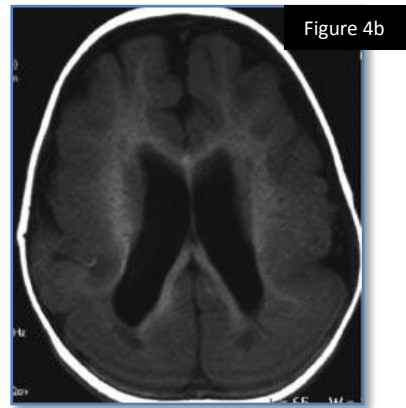
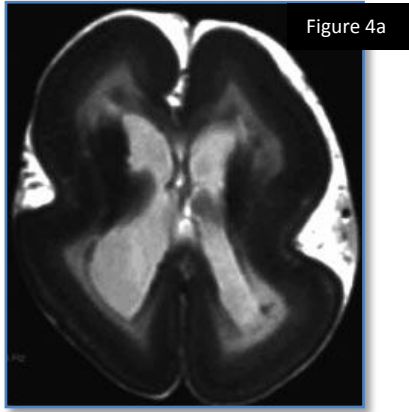


Figure 4a : lissencéphalie de type 1. Aspect en « 8 » du cerveau dû au défaut d'operculation des vallées sylviennes. Agyrie avec aspect complètement lisse de la surface cérébrale. Une fine couche corticale superficielle est séparée des couches sous-jacentes n'ayant pas migré, par une étroite bande de substance blanche. Les ventricules sont dilatés. **Figure 4b** : lissencéphalie de type 1. Agyrie-pachygyrie de gradient postéro-antérieur. Le ruban cortical est épais, avec une quasi agyrie postérieure et une gyration antérieure peu marquée. [1]

Les lissencéphalies de type I forment un groupe hétérogène sur le plan génétique. Elles se caractérisent par un cortex épais (10–20 mm), et sont souvent isolées sans autres malformations cérébrales. Elles sont en rapport avec deux principales anomalies génétiques : LIS1 et DCX ou XLIS.

Les lissencéphalies LIS1 se caractérisent par un gradient postéro-antérieur (lissencéphalie plus sévère sur les régions postérieures) et sont isolées dans 60% des cas.

Le syndrome de Miller–Dieker, est un syndrome microdéletionnel en rapport avec une délétion sur le bras court du chromosome 17 (17p13.3) emportant le gène LIS1 et les gènes contigus. Il est caractérisé par une dysmorphie faciale évocatrice associant un diamètre bitemporal étroit, un nez court à narines antéversées et une lèvre supérieure fine vermillon.

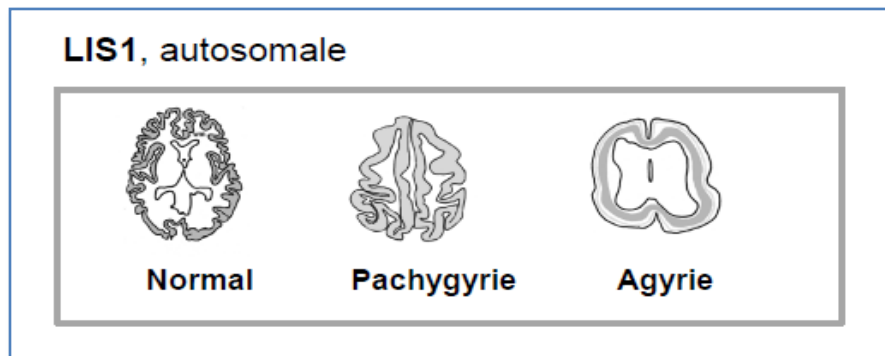


Schéma 8 : lissencéphalie type I : Cortex plus épais, associé à une agyrie (absence de circonvolutions) ou une pachygyrie.[7]

Les lissencéphalies DCX ou X-LIS/HLSC, lié à une mutation du gène double-cortine situé sur le chromosome X. Le DCX code pour la double cortine, une protéine impliquée dans la stabilisation des microtubules et interagit donc avec le LIS1 et la tubuline.

Chez le garçon, les mutations sont responsables d'une lissencéphalie classique, de grade 1 à 4, avec un cortex épais (10–20 mm) et un gradient inverse de LIS1 (antéro-postérieur). Chez les filles hétérozygotes, l'aspect est celui d'une hétérotopie laminaire sous corticale (aspect de « double cortex »).

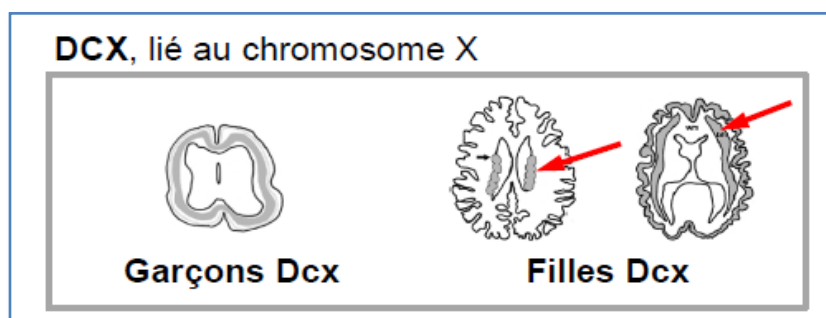


Schéma 9 : Cortex normal avec des neurones hétérotopiques formant des nodules ou des bandes: les hétérotopies sous-corticales sont qualifiées de Double Cortex (DCX.)

[7]

Les lissencéphalies TUBA1A sont liées à des mutations du gène TUBA1A, qui code pour l' α tubuline, un composant des microtubules, particulièrement abondants dans les neurones et impliqués dans la caryocinésie et les mouvements des neurites.

L' α tubuline s'associe avec une β tubuline pour former un dimère qui va interagir avec la double cortine.

Les anomalies sont variables, allant d'une lissencéphalie classique à une pachygyrie temporale ou à des hétérotopies laminaires sous-corticales. Peuvent y être associés une hypoplasie du tronc cérébral, du splénium du corps calleux ou de la partie postérieure du vermis cérébelleux, et des anomalies hippocampiques.

c-2 Lissencéphalies variantes :

Ce groupe réunit des entités caractérisées par l'association d'une lissencéphalie, ressemblant à une lissencéphalie de type I, à une microcéphalie, ainsi qu'à d'autres anomalies cérébrales et parfois extracérébrales :

- a. le syndrome lissencéphalie/agénésie du corps calleux (LACC), récessif autosomique
- b. le syndrome lissencéphalie/agénésie du corps calleux/ambiguïté génitale (XLAG), caractérisé par un tableau neurologique d'emblée très sévère associant crises convulsives néonatales, troubles de la thermorégulation, décès précoce.

La transmission est liée à l'X, impliquant le gène ARX avec, chez les femmes transmetteuses, une agénésie du corps calleux parfois asymptomatique. Cette lissencéphalie a également un gradient postéro-antérieur avec une épaisseur corticale de 6-7mm.

- c. Différents syndromes associant une lissencéphalie et une hypoplasie cérébelleuse, autosomiques récessifs ou peut-être liés à l'X.

La lissencéphalie autosomique avec hypoplasie cérébelleuse a été associée aux mutations du gène Reeline (RELN). C'est une lissencéphalie de grade variable avec un gradient antéro-postérieur, un cortex relativement fin (5–10mm), un cervelet hypoplasique et lisse. La Reeline est une protéine sécrétée par les cellules de Cajal–Retzius et qui participe à la signalisation de la migration radiaire et s'implique dans l'adhésion des neurones migrants à leur glie radiaire.

d. Lissencéphalies syndromiques :

Différentes associations syndromiques sont décrites. La lissencéphalie est soit associée à d'autres anomalies neurologiques soit intégrée dans le cadre d'un syndrome polymalformatif.

Gene	Full name/protein product	Locus	Protein function	Associated phenotype
<i>LIS1</i> or <i>PAFAH1B1</i>	Alpha subunit of the intracellular 1b isoform of the platelet activating factor acetylhydrolase	17 p13.3	Initiation and progression of neuronal movement through regulation of microtubule and dynein function	Isolated Lissencephaly Sequence (ILS) (OMIM #607432)
<i>DCX</i> or <i>XLIS</i>	Doublecortin	Xq22.3q23	Initiation and progression of neuronal movement through regulation of microtubule and dynein function	X-Linked Lissencephaly (in males); Subcortical Band Heterotopia (in females); (OMIM #300067)
<i>TUBA1A</i>	Alpha 1a tubulin	12q12-q14	Initiation and progression of neuronal movement through regulation of microtubule and dynein function	Isolated Lissencephaly Sequence (ILS) (OMIM #611603)
<i>VLDLR</i>	Very low density lipo-protein receptor	9p24	Part of the reelin signalling pathway	Lissencephaly with cerebellar hypoplasia "group b" (LCH) (OMIM #224050)
<i>RELN</i>	Reeler mutant mouse/Reelin	7q22	Cell-cell interactions and neuronal migration (secreted by Cajal–Retzius cell 1)	Lissencephaly with cerebellar hypoplasia "group b" (LCH) (OMIM #257320)
<i>ARX</i>	Aristaless related homeobox (transcription factor)	Xp22.13	Proliferation/development of neuronal precursor; tangential migration of interneurons	X-linked Lissencephaly with Abnormal Genitalia (XLAG) (OMIM #300215)
<i>YWHAE</i> (with <i>LIS1</i>)	Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein	17p13.3	14-3-3 family of proteins; mediate signal transduction by binding to phosphoserine-containing proteins	Miller–Dieker syndrome (MDS) (OMIM #247200)

Tableau 4: Classique Lissencéphalie (type I): gènes impliqués, les protéines, les fonctions des protéines et les phénotypes associés. [6]

c-3 Lissencéphalies de type « cobblestone » :

Ce sont les lissencéphalies antérieurement décrites sous le nom de *lissencéphalies de type II*, qui regroupent plusieurs syndromes rares, familiaux, transmis selon le mode autosomique récessif :

- a. le syndrome de Walker-Warburg (WWS) ou syndrome HARD-E (hydrocéphalie, agyrie, *retinal dysplasia*, encéphalocèle) ;
- b. le syndrome COD-MD (*cerebral ocular dysplasia, muscular dystrophia*) identique au syndrome de Walker-Warburg avec des signes de dystrophie musculaire ;
- c. le syndrome MEB (*muscle-eye-brain*), forme moins sévère de WWS ;
- d. la dystrophie musculaire de Fukuyama, qui est la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire au Japon. Le tableau clinique est dominé par la dystrophie musculaire et l'atteinte cérébrale est moins sévère que dans le WWS.

Gene	Full name/protein product	Locus	Protein function	Associated phenotypes
<i>POMT1</i>	Protein-O-mannosyltransferase 1	9q34	Cell integrity and cell wall rigidity	Walker-Warburg syndrome (WWS) (OMIM #236670) Muscle-eye-brain disease (MEB) (OMIM #253280)
<i>POMT2</i>	Protein-O-mannosyltransferase 2	14q24.3	Interaction with the product of the <i>POMT1</i> gene for enzymatic function	MEB WWS
<i>FKTN</i> (or <i>FCMD</i>)	Fukutin	9q31-33	Glycosilation of alpha-destro-glycan carbohydrates in the skeletal muscle	Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) (OMIM #253800) WWS
<i>FKRP</i>	Fukutin related protein	19q13.32	Co-operates with Fukutin	MEB WWS
<i>POMGnT1</i>	Protein O-linked mannosyltransferase 1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase	1p34	Conversion of the mannosyltransferase 1-2 acetylate	MEB
<i>LARGE</i>	Acetylglucosaminyltransferase-like protein	22q-12.3-13.1	Glycosilation of the alpha-destro-glycans	MEB

Tableau 5 : Cobblestone Lissencéphalie (type II): gènes impliqués, produits protéiques, les fonctions des protéines et les phénotypes associés. [6]

c-4 Lissencéphalies avec microcéphalie :

Dans ce groupe ont été réunies plusieurs entités caractérisées par l'association d'une lissencéphalie et d'une microcéphalie particulièrement sévère, de transmission autosomique récessive :

- a. La microcéphalie et la lissencéphalie sont isolées dans le syndrome de Norman-Roberts ;
- b. Elles sont associées à une hypoplasie pontocérébelleuse majeure, dans le syndrome mLIS-Barth ;
- c. Elles apparaissent dans un tableau clinique plus complexe, d'évolution précocement et constamment létale répondant au phénotype décrit par Péna et Shokeir avec séquence d'akinésie foetale sévère. Les lésions observées dans le SNC suggèrent une neurodégénérescence précoce et diffuse affectant toutes les populations neuronales du névraxe.

Le diagnostic clinique d'une lissencéphalie classique repose sur l'imagerie cérébrale. Une classification en grades est largement utilisée par les radiologues. Un guide au diagnostic est proposé par Dobyns (2003) (tableau). Pour les lissencéphalies pavimenteuses, le diagnostic repose sur le tableau malformatif, le détail de l'atteinte rétinienne, la présence de signes de myopathie congénitale.

La confirmation du diagnostic clinique passe par l'identification de la mutation en cause. Dans le cas d'une suspicion de mutation de LIS1, la première étape sera la détection d'une délétion du locus LIS1 par FISH. En cas de négativité, le screening de *PAFAH1b1*, *TUBA1A*, *DCX*, *RELN* ou *ARX* sera nécessaire. Il devra être précédé par la réalisation d'une IRM cérébrale maternelle, si l'enfant atteint est un garçon, à la recherche d'un double cortex ou d'une ACC.

Dans le cas d'une lissencéphalie pavimenteuse, le diagnostic nécessitera le screening des divers gènes impliqués.

Tableau III. – Tableau diagnostique des lissencéphalies classiques.
Diagnostic features of classical lissencephaly.

Sévérité	Gradient	Épaisseur du cortex à l'IRM	Signes associés	Diagnostic moléculaire le plus probable
Lissencéphalie grade 1	Homogène	Cortex > 10 mm	Avec dysmorphie	Miller Dieker (del17)
		Cortex > 10 mm	Sans dysmorphie	DCX, TUBA3 ?
Lissencéphalie grade 2 à 4	Plus sévère en arrière	Cortex > 10 mm	Aucun	LIS1
		Cortex < 10 mm	ACC	ARX
			Corps calleux normal	?
	Plus sévère en avant	Cortex > 10 mm	Aucun	DCX, TUBA3 ?
		Cortex < 10 mm	Hypoplasie cérébelleuse	RELN
			Cervelet normal	?
Lissencéphalie de grade 5 ou 6	Plus sévère en arrière			LIS1
	Plus sévère en avant			DCX, TUBA3 ?

Tableau 6 : diagnostic des lissencéphalies classiques. [1]

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.

Tableau 7 : la classification en grade de la lissencéphalie. [2]

2-3. Malformations corticales dues à un trouble de l'organisation neuronale

Malformations	Clinique	Gène	IRM
Polymicrogyrie	dépend directement du siège cortical de la PMG. Elle combine atteinte motrice, déficit intellectuel et épilepsie	délétion sur le chromosome 22q11	multiples gyrus avec cortex aminci conférant un aspect irrégulier, <<en dent de scie>> de la jonction substance grise substance blanche
Schizencéphalie	atteinte motrice de type pyramidal, déficit cognitif et se complique très souvent d'épilepsie focale	EMX2	Mise en évidence la ou les fentes.

Tableau 8 : les malformations corticales dues à un trouble de l'organisation neuronale.

a-Polymicrogyrie :

La polymicrogyrie (PMG) correspond à une atteinte corticale traduite par un plissement excessif aboutissant à des gyrus petits, nombreux et peu profonds.

Classiquement elle résulte de troubles intervenant à la fin de la migration et au début de l'organisation corticale. Elle peut être d'origine génétique mais le plus souvent elle est acquise lors de processus infectieux, en particulier d'infections par le cytomégalovirus, et/ou de processus hypoxo-ischémique.

L'histologie : dans les formes sans anomalie de la migration, le cortex comporte 4 couches. On considère le plus souvent que cet aspect est secondaire à une lésion destructrice survenue après la migration vers le 5^e- 6^e mois de grossesse.

La topographie de certaines PMG suggère un phénomène vasculaire. Les formes focales sont le plus souvent en rapport avec une ischémie anténatale. La cause la plus souvent retrouvée est l'infection à CMV ; dans ce contexte la PMG peut s'associer à d'autres anomalies : hypomyélinisation de la substance blanche, calcifications, foyers de gliose, ect. Dans d'autres formes de PMG la lamination est absente. Il s'agit là de formes liées à une atteinte plus précoce qui s'inscrivent parfois dans différents syndromes (syndrome de Zellweger).

Dans les formes de PMG périssylvienne, ont été retrouvés plusieurs syndromes d'aneuploidie le plus souvent avec délétion sur le chromosome 22q11. Cette notion justifie la recherche de cette délétion par FISH dans les tableaux de PMG périssylvienne bilatérale. Les atteintes périssylvienne peuvent correspondre à différents types de transmission : récessif autosomique, dominant lié à l'X, récessif lié à l'X.

La clinique dépend directement du siège cortical de la PMG. Elle combine atteinte motrice, déficit intellectuel et épilepsie. Plus la PMG est étendue, plus le tableau est sévère. Sur le plan cognitif, le déficit est plus à craindre lorsque l'atteinte est bilatérale. L'atteinte motrice s'exprime le plus souvent sous la forme d'une hémiparésie ; certaines atteintes se compliquent d'arthrogrypose.

Lors d'une atteinte corticale avec PMG périssylvienne bilatérale, les patients présentent un tableau de paralysie pseudo-bulbaire, avec dysarthrie et déficit intellectuel.

L'IRM : multiples gyrus avec cortex aminci conférant un aspect irrégulier, <<en dent de scie>> de la jonction substance grise substance blanche.

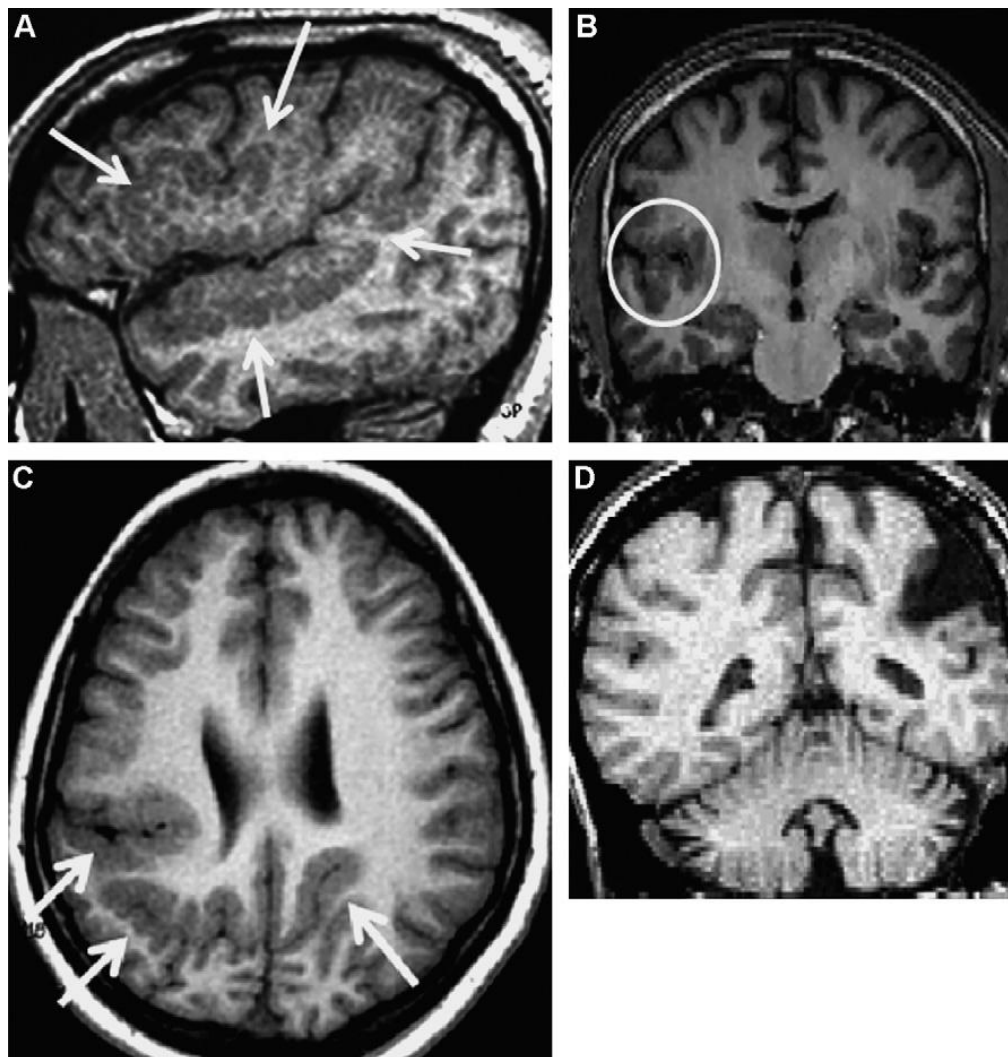


Figure 5 : Polymicrogyrie (PMG) périssylvienne. IRM, coupe sagittale, séquence pondérée en T1. Aspect festonné de la jonction gris-blanc, en « carte de géographie ».

B. PMG périssylvienne. IRM, coupe coronale, séquence pondérée en T1. Épaississement cortical, irrégularité de la jonction gris-blanc.

C. PMG périssylvienne et pariétale bilatérale. IRM, coupe axiale, séquence pondérée en T1. Épaississement cortical, irrégularité de la jonction gris-blanc.

D. Schizencéphalie pariétale gauche. IRM, coupe coronale, séquence pondérée en T1. Fente à lèvres ouvertes n'allant pas jusqu'au ventricule. [3]

b- Schizencéphalies :

Cette malformation se traduit par une fente faisant communiquer le ventricule et le cortex ; elle est ainsi transcérébrale. Elle peut être uni- ou bilatérale à bords ouverts ou fermés. Le cortex bordant la fente est micropolygyrique.

La plupart des schizencéphalies sont acquises in utero selon des mécanismes comparables à ceux évoqués dans PMG. Des formes génétiques ont été rapportées, liées à des mutations du gène EMX2 dans le cadre d'atteintes bilatérales.

La clinique : la manifestation la plus habituelle est celle d'une hémiparésie congénitale. En effet la fente concerne souvent les aires motrices du fait de son siège habituel dans les régions péricentrales. Par ailleurs, comme dans les PMG, le tableau est plus sévère dans les formes bilatérales. Il est aussi d'autant plus grave que la fente est ouverte. Il associe atteinte motrice de type pyramidal, déficit cognitif et se complique très souvent d'épilepsie focale.

L'IRM : met aisément en évidence la ou les fentes. Lorsque la schizencéphalie est à bords fusionnés, on peut retrouver un diverticule partant du ventricule à une extrémité et une invagination des sillons corticaux à la partie externe.

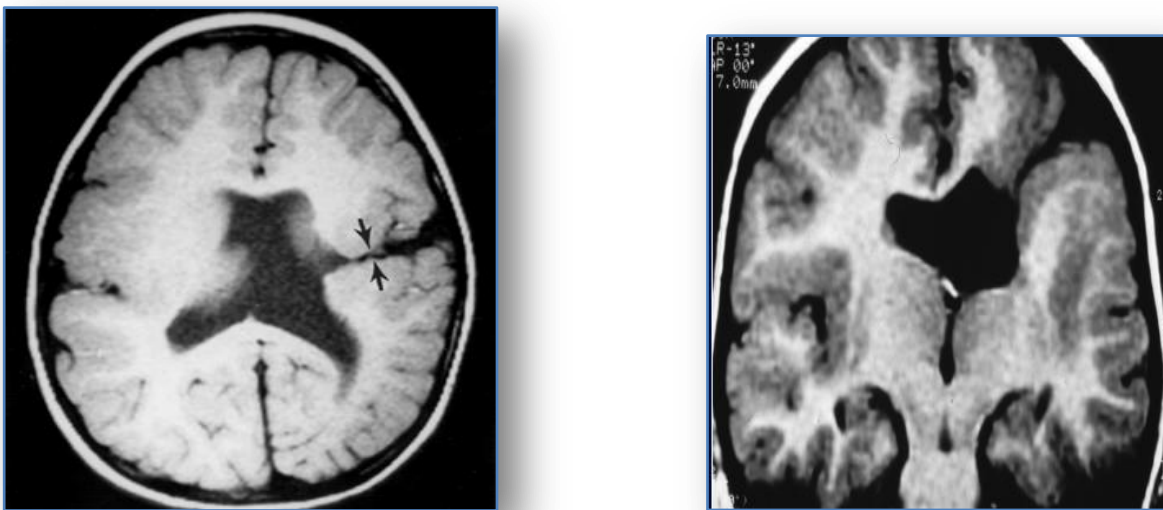


Figure 6 : Reconstructions axiale (a) et coronale (b) en IRT1 : Fente de LCR étendue du cortex jusqu'à la paroi ventriculaire et bordée par un cortex polymicrogyrique [2].

VI– Conclusion :

Les malformations corticales représentent un large spectre de lésions fréquemment associées à une épilepsie pharmacorésistante. Leur diagnostic a été facilité par les progrès de l'imagerie et surtout par l'IRM qui a permis une approche beaucoup plus précise du cerveau. Les divers types de malformations sont clairement identifiés et classés en fonction des étapes du développement cortical que sont la prolifération cellulaire, la migration, puis l'organisation neuronale. Les progrès dans le domaine de la génétique a permis de cloner plus de trente gènes impliqués dans la migration et la différenciation neuronale. Le traitement médical est instauré en fonction de type d'épilepsie ainsi qu'un traitement chirurgical peut être envisagé dans un certain nombre de cas. Les meilleures indications correspondent aux dysplasies corticales focales. 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.

VII–Résumé :

Les malformations corticales: à propos de 33 cas

Introduction :

Les malformations corticales correspondent à un large spectre de lésions cérébrales résultant d'une anomalie du développement corticale au cours de l'embryogénèse. Elles sont associées à une épilepsie fréquemment pharmacorésistante et à un déficit neurologique et cognitif de sévérité variable. Le diagnostic des anomalies du développement cortical a été transformé par l'avènement de l'imagerie. Les classifications récentes intégrant l'ensemble des données connues reposent sur une combinaison de données cliniques, d'imagerie, de génétique et de neuropathologie.

Materiel et méthodes :

C'est une étude rétrospective colligeant 33 observations explorées dans l'unité de neurologie pédiatrique CHU Hassan II, durant une période de 4 ans. Les données recueillies proviennent de l'exploitation des dossiers cliniques, comptes-rendus d'hospitalisation et des conclusions des examens paracliniques des patients.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 1 an, avec des extrêmes allant de 3 mois et demi jusqu'à 17 ans. Le sexe ratio M/F est de 0,65. Neuf patients sont issus d'un mariage consanguin. Les grossesses étaient de déroulement apparemment normal. Quatre patients avaient une notion de souffrance néonatale, deux patients ont présenté des crises convulsives à la période néonatales. Le motif de consultation était dominé par les crises épileptiques dans 100% des cas, associées à un retard psychomoteur dans 85,5%. Les crises sont représentées par des spasmes dans 42,4% des cas, des crises hémi-corporelles dans 24,2% des cas et des crises convulsives généralisées dans 39,3% des cas. L'âge de début des crises varie entre J3

de vie et 13ans avec une moyenne d'âge de 3 mois. L'examen neurologique a objectivé une spasticité chez 27,7% des patients, une hypotonie dans 21,2% des cas, un déficit hémicorporel dans 9% des cas. Il était normal dans 15% des cas. Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM cérébrale), les lésions notées dans notre série sont : 21 cas de lissencéphalies, 2 cas d'hémimégalencéphalies, 7 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville, 2cas de dyplasies corticales, un cas de schizencéphalie. Le valproate de sodium était le traitement de première intention chez 66,6 % des patients, soit en monothérapie dans 15% des cas, ou en association. Trois patients ont nécessité une trithérapie à base de valproate de sodium et un autre antiépileptique (clobazam, vigabatrine ou carbamazépine). On avait recours à la corticothérapie chez trois patients souffrant d'un syndrome de West pharmaco résistant.

Discussion :

Les anomalies du développement cortical réalisent une cause majeure d'épilepsie, d'anomalies de développement psychomoteur ainsi que d'autres troubles neurologiques. L'IRM cérébrale permet la détection et la caractérisation de ces anomalies de développement cortical.

VIII– Bibliographie :

- [1] A. Verloes. Lissencéphalies : aspects cliniques et génétiques. Orphanet. Juin 2007.
- [2] Ben dhia. Les anomalies de développement cortical: ce que le radiologue doit savoirs. Bellagha radiology service, Bechir hamza children's hospital, place bab saadoun, 1007 tunis, tunisia
- [3] JP Cottier et al. Malformations corticales et épilepsie: apport de l'IRM. J Radiol 2006;87:1621–34
- [4] M.L. Moutard *, C. Fallet–Blanco. Pathologie neurologique malformative foétale. Foetal malformative neurological pathologies.
- [5] Renzo Guerrini, William B Dobyns. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurol 2014; 13: 710–26.
- [6] Alberto Spalice et al Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects.. Acta Pædiatrica ISSN 0803–5253. November 2008.
- [7] Migration neuronale et pathologies. Module M1. Développement et Pathologies du Système Nerveux. Marie–Catherine Tiveron.
- [8] BRIGITTE CHABROL et al. Neurologie pédiatrique. 3è édition.
- [9] Christine A. Matarese and al. Classical (Type I) Lissencephaly and Miller–Dieker Syndrome. PEDIATRIC NEUROLOGY Vol. 40 No. 4. 2009.
- [10] Renzo Guerrini, Elena Parrini. Neuronal migration disorders.. Neurobiology of Disease 38 (2010) 154–166.
- [11] James Barkovich et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 A.. BRAIN A JOURNAL OF NEUROLOGY. 2012: 135; 1348–1369.
- [12] F.Chassoux. Malformations du développement cortical : quelles stratégies?. Neurochirurgie 54 (2008) 272–281.

- [13] Myriam Srouf and al. The clinical spectrum of nodular heterotopias in children: Report of 31 patients. *Epilepsia*, 52(4):728–737, 2011.
- [14] Volpe J. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Saunders, 2008; Unit 1: 53–4.
- [15] Kanatani S, Tabata H, Nakajima K. Neuronal migration in cortical development. *J Child Neurol* 2005; 20: 274–9.
- [16] Gressens P. Neuronal migration disorders. *J Child Neurol* 2005; 20: 969–71.
- [17] Gressens P. Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 135–40.
- [18] Suzuki K. Neuropathology of developmental abnormalities. *Brain Dev* 2007; 29: 129–41.
- [19] Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 287–99.
- [20] Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 47–62.
- [21] Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci* 2008; 31: 154–62.
- [22] Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168–78.
- [23] Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873–87.
- [24] Allias F, Buenerd A, Bouvier R, Ttia–Sobol J, Dijoud F, Clemenson A et al. (2004). The spectrum of type III lissencephaly: a clinicopathological update. *Fetal Pediatr Pathol*, 23: 305–317.

- [25] Forster E, Jossin Y, Zhao S, Chai X, Frotscher M, Goffinet AM. (2006). Recent progress in understanding the role of Reelin in radial neuronal migration, with specific emphasis on the dentate gyrus. *Eur J Neurosci*, 23: 901–909.
- [26] Kato M, Dobyns WB. (2003). Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*, 12 Spec No 1: R89–96.:R89–R96.
- [27] Kriegstein Ar, Noctor SC. (2004). Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex. *Trends Neurosci*, 27: 392–399.
- [28] Lambert De RC, Goffinet AM. (2001). Neuronal migration. *Mech Dev*, 105: 47–56.
- [29] Fallet–Bianco C, Garel C, Daïkha–Dahmane F, Bessières B, Narcy F, Daumas–Duport C. Microcephaly with simplified gyral pattern: neuropathological study in seven cases with radiological correlations. 2nd Congress of Pediatric Magnetic Resonance. Marseille January 20–23. 2000.
- [30] Toyo–Oka K, Shionoya A, Gambello Mj, Cardoso C, Leventer R, Ward HL et al. (2003). 14–3–3 epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller–Dieker syndrome. *Nat Genet*, 34: 274–285.
- [31] Tsai JW, Chen Y, Kriegstein AR, Vallee RB. (2005). LIS1 RNA interference blocks neural stem cell division, morphogenesis, and motility at multiple stages. *J Cell Biol*, 170: 935–945.
- [32] Tsai LH, Gleeson JG (2005). Nucleokinesis in neuronal migration. *Neuron*, 46: 383–388.
- [33] Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M *et al.* (2001). Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell*, 1: 717–724.

- [34] Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns Wb, Emanuel Bs, Ledbetter DH. (1991). Detection of deletions and cryptic translocations in Miller–Dieker syndrome by in situ hybridization. *Am J Hum Genet*, 49: 707–714.
- [35] Lambert De RC, Goffinet AM. (2001). Neuronal migration. *Mech Dev*, 105: 47–56.
- [36] Li J, Lee Wl, Cooper JA. (2005). NudEL targets dynein to microtubule ends through LIS1. *Nat Cell Biol*, 7: 686–690.
- [37] Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong D, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158–74.
- [37] Deconinck N, Duprez T, des Portes V, Beldjord C, Ghariani S, Sindic CJ, et al. Familial bilateral medial parietooccipital band heterotopia not related to DCX or LIS1 gene defects. *Neuropediatrics* 2003; 34: 146–8.
- [38] Desir J, Cassart M, David P, Van Bogaert P, Abramowicz M. Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero–posterior gradient pre– and post–natally. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1439–43.
- [39] Cardoso C, Boys A, Parrini E, Mignon–Ravix C, McMahon J, Khantane S, et al. Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3–q15 deletion. *Neurology* 2009; 72: 784–92.
- [40] Celentano C, Zannolli R, Buoni S, Domizio S, Sabatino G, Colosimo C, et al. Classical lissencephaly associated with dolichocephaly, hair and nail defect. *Brain Dev* 2006; 28: 392–4.
- [41] Cepeda C, Andre´ VM, Levine MS, Salamon N, Miyata H, Vinters HV, et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy & Behavior* 2006; 9: 219–35.

- [42] Chang BS, Apse KA, Caraballo R, Cross JH, Mclellan A, Jacobson RD, et al. A familial syndrome of unilateral polymicrogyria affecting the right hemisphere. *Neurology* 2006; 66: 133–5.
- [43] Chang BS, Piao X, Giannini C, Cascino GD, Scheffer I, Woods CG, et al. Bilateral generalized polymicrogyria (BGP): a distinct syndrome of cortical malformation. *Neurology* 2004; 62: 1722–8.
- [44] Chen B, Wang SS, Hattox AM, Rayburn H, Nelson SB, McConnell SK. The Fezf2–Ctip2 genetic pathway regulates the fate choice of subcortical projection neurons in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 11382–7.
- [45] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Eng J Med* 2006; 355: 1345–56.
- [46] Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181–9.
- [47] Darvish H, Esmaeeli–Nieh S, Monajemi GB, Mohseni M, Ghasemi–Firouzabadi S, Abedini SS, et al. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly. *J Med Genet* 2010; 47: 823–8.
- [48] Vries P. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 275–82.
- [49] Tassi, L., Colombo, N., Gabelli, R., Francione, S., Lo Russo, G., Mai, R., Cardinale, F., Cossu, M., Ferrario, A., Galli, C., Bramerio, M., Citterio, A., Spreafico, R., 2002. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 125, 1719–1732.
- [50] Tassi, L., Colombo, N., Cossu, M., Mai, R., Francione, S., Lo Russo, G., Galli, C., Bramerio, M., Battaglia, G., Garbelli, R., Meroni, A., Spreafico, R., 2005.

Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain* 128, 321–337.

- [51] Dobyns W, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter D. Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 2838–42.
- [52] Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumotomo N, Pilz DT, Ledbetter DH, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17–linked and X–linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53: 270–7.
- [53] Elias LAB, Potter GB, Kriegstein AR. A time and a place for Nkx2–1 in interneuron specification and migration. *Neuron* 2008; 59: 679–82.
- [54] Evrard P, de Saint–Georges P, Kadhim HJ, Gadisseux J–F. Pathology of prenatal encephalopathies. In: French J, editor. *Child neurology and developmental disabilities*. Baltimore: Paul H. Brookes; 1989. p. 153–76.
- [55] Flores–Sarnat L. Hemimegalencephaly. I. Genetic, clinical, and imaging aspects. *J Child Neurol* 2002; 17: 373–84.
- [56] Flores–Sarnat L, Sarnat H, Davila–Gutierrez G, AlvarezA. Hemimegalencephaly: part 2. Neuropathology suggests a disorder of cellular lineage. *J Child Neurol* 2003; 18: 776–85.
- [56] Forman MS, Squier W, Dobyns WB, Golden JA. Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 847–57.
- [57] Friede RL. *Developmental neuropathology*. 2nd edn. Berlin: Springer;1989.
- [58] Mineyko A, Doja A, Hurteau J, Dobyns WB, Das S, Boycott KM. A novel missense mutation in *LIS1* in a child with subcortical band heterotopia and pachygyria inherited from his mildly affected mother with somatic mosaicism. *J Child Neurol* 2010; 25: 738–41.

- [59] Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science* 2013; 341: 1237758.
- [60] Al-Salem A, Alshammari MJ, Hassan H, Alazami AM, Alkuraya FS. Weaver syndrome and defective cortical development: a rare association. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 225–27.
- [61] Dobyns WB, Patton MA, Stratton RF, Mastrobattista JM, Blanton SH, Northrup H. Cobblestone lissencephaly with normal eyes and muscle. *Neuropediatrics* 1996; 27: 70–75.
- [62] Malinger G, Kidron D, Schreiber L, et al. Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 178–91.