

Lissencéphalies (terme générique)

Auteur et Editeur scientifique: Professeur Alain Verloes¹

Date de création : mars 2004

¹Unité de Génétique Clinique, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75935 PARIS CEDEX 19, France. <mailto:alain.verloes@rdb.ap-hop-paris.fr>

[Résumé](#)

[Mots clés](#)

[Définition/Classification](#)

[Etiologie](#)

[Lissencéphalies classiques](#)

[Lissencéphalies variantes](#)

[Lissencéphalie pavimenteuse](#)

[Bibliographie](#)

Résumé

Le terme lissencéphalie, qui désigne littéralement un "cerveau lisse", recouvre des malformations rares qui ont en commun une anomalie de l'apparence des circonvolutions du cerveau (qui peuvent apparaître simplifiées ou complètement absentes) associée à une organisation anormale des couches du cortex. Il existe de multiples formes de lissencéphalie, et un certain consensus a été atteint sur une classification tenant compte à la fois des malformations associées et des étiologies, et à partir de laquelle on peut distinguer 5 grandes familles de lissencéphalies :

- *Lissencéphalies classiques, anciennement lissencéphalie type 1, qui incluent la lissencéphalie due aux anomalies du gène LIS 1 (lissencéphalie type 1 isolée et syndrome de Miller-Dieker), la lissencéphalie due aux mutations du gène doublecortine (gène DCX), la lissencéphalie type 1, inexpliquée ;*
- *Lissencéphalie liée à l'X, avec agénésie du corps calleux (gène ARX) ;*
- *Lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse ;*
- *Microlissencéphalie ;*

- Lissencéphalie pavimenteuse, anciennement lissencéphalie type 2 (en Anglais : cobblestone lissencephaly ou cobblestone dysplasia), qui inclue le syndrome de Walker-Warburg ou syndrome HARD(±E), le syndrome de Fukuyama et le syndrome Muscle-Eye-Brain (MEB).

Dans la lissencéphalie classique et ses variants (Lissencéphalie liée à l'X, avec agénésie du corps calleux, lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse, microlissencéphalie), le cortex apparaît épaissi à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (10 à 20 mm, alors que l'épaisseur normale est de 2,5 à 4 mm). Au microscope, il apparaît mal organisé, et compte habituellement 4 couches plus ou moins distinctes au lieu des 6 couches normales. C'est le résultat d'un défaut spécifique de migration neuronale lors de l'embryogenèse. En contraste avec les lissencéphalies classiques, les lissencéphalies variantes sont caractérisées par la présence d'anomalies extracorticales (agénésie totale ou subtotale du corps calleux et/ou à une hypoplasie marquée du cervelet)

La lissencéphalie pavimenteuse résulte d'une désorganisation globale de l'organogenèse cérébrale. La surface corticale est irrégulière (cobblestone : pavé). Au microscope, le cortex est totalement désorganisé et ne comporte plus de couche identifiable.

Les enfants atteints de lissencéphalie ont en commun des difficultés de déglutition et d'alimentation, des anomalies du tonus musculaire (hypotonie précoce, hypertonie des membres plus tardivement), des crises convulsives (en particulier des spasmes infantiles) et un retard psycho-moteur sévère à profond.

L'incidence des lissencéphalies pavimenteuses est estimée à 1 cas pour 100,000 naissances et celle des lissencéphalie classique à 1,2 cas pour 100,000 naissances.

Mots clés

Lissencéphalie, cortex épaissi, anomalies extracorticales, ARX, DCX, LIS1, POMT1, POMGNT1, fukutine

Définition/Classification

Le terme lissencéphalie, qui désigne littéralement un "cerveau lisse", recouvre des malformations rares qui ont en commun une anomalie de l'apparence des circonvolutions du cerveau (qui peuvent apparaître simplifiées ou complètement absentes) associée à une organisation anormale des couches du cortex. Il existe de multiples formes de lissencéphalie, et un certain consensus a été atteint sur une classification (Dobyns et Leventer, 2003), qui tient compte à la fois des malformations associées et des étiologies, et à partir de laquelle on peut distinguer cinq grandes familles de lissencéphalies:

1. Lissencéphalies classiques :
 - [Lissencéphalie due aux anomalies du gène *LIS 1*](#) (lissencéphalie isolée et syndrome de Miller-Dieker)
 - [Lissencéphalie due aux mutations du gène doublecortine](#) (gène *DCX*)
 - [Lissencéphalie type 1, inexpliquée](#)
2. [Lissencéphalie liée à l'X, avec agénésie du corps calleux](#) (gène *ARX*)
3. Lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse
4. [Microlissencéphalie](#)
5. [Lissencéphalie pavimenteuse](#) (en Anglais : cobblestone lissencephaly ou cobblestone dysplasia), très différente des quatre autres groupes. Elle comprend le [syndrome de Walker-Warburg](#) ou HARD(±E), le [syndrome de Fukuyama](#) et le [syndrome Muscle-Eye-Brain \(MEB\)](#).

Les quatre premières formes étaient jadis regroupées sous le terme de lissencéphalies, type 1 et la lissencéphalie pavimenteuse est encore appelée lissencéphalie, type 2.

Etiologie

Dans la lissencéphalie classique et ses variants (lissencéphalie liée à l'X, avec agénésie du corps calleux ; lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse ; microlissencéphalie), l'aspect simplifié du cortex et sa stratification anormale est le résultat d'un défaut de migration neuronale lors de l'embryogenèse. En effet, les neurones doivent normalement migrer en plusieurs vagues depuis leur lieu de formation à la périphérie des ventricules latéraux (zone germinative) jusqu'à leur destination finale entre la 12ème et la 16ème semaine du développement.

La lissencéphalie pavimenteuse, caractérisée par un cortex totalement désorganisé et ne comportant plus de couche identifiable, résulte d'une désorganisation globale de l'organogenèse cérébrale et, en particulier de la membrane limitante gliale, résultant en des troubles migratoires complexes (au point que l'aspect de cerveau lisse peut être tout à fait

absent, ce qui a fait proposer par Dobyns le terme de « cobblestone complex ».

Lissencéphalies classiques

Les lissencéphalies classiques (parfois appelées séquences de lissencéphalie isolée) constituent un groupe génétiquement hétérogène, dont les manifestations neuroradiologiques sont également très variables. On distingue l'agyrie complète (absence de circonvolutions), et la pachygyrie (cortex présentant une gyration incomplète, avec un nombre réduit de gyri épais séparés par des sillons peu profonds). L'aspect peut varier selon la région du cerveau, réalisant dans certain cas un gradient fronto-occipital croissant ou décroissant de sévérité.

Le cortex apparaît épaissi à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (10 à 20 mm, alors que l'épaisseur normale est de 2,5 à 4 mm). Au microscope, il apparaît mal organisé, et compte habituellement 4 couches plus ou moins distinctes au lieu des 6 couches normales.

Dans la lissencéphalie classique, il n'y a pas de microcéphalie, d'anomalie majeure du corps calleux ou du cervelet. Si l'anomalie anatomique est essentiellement corticale, on peut cependant voir de petites anomalies du corps calleux (hypoplasie du rostre, agénésie partielle) et une hypoplasie vermienne chez certains patients, en particulier en cas de mutation du gène doublecortine (*DCX*).

Certains enfants présentent une dysmorphie faciale discrète (front haut, rétraction bitemporale, effacement du relief malaire, rétrogнатhie) qui correspond au syndrome de Miller-Dieker.

L'incidence de la lissencéphalie classique été évaluée, tous types confondus, à 1,2 cas pour 100,000 naissances.

La lissencéphalie classique peut être due une délétion de la région 17p13 du chromosome 17 contenant le gène *LIS 1* (cette microdélétion est responsable du syndrome de Miller-Dieker), à une mutation ponctuelle de *LIS1*, à une mutation de *DCX* porté par le chromosome Xq22, ou inexpliquée. La lissencéphalie, type I, isolée, sans anomalie génétique identifiée est un diagnostic d'élimination, lorsqu'il n'existe pas d'antécédents familiaux ni de malformations associées, et que la recherche de délétions ou de mutations des gènes connus impliqués dans les lissencéphalie *LIS1* et *DCX* est négative.

Lissencéphalies variantes

Les lissencéphalies variantes partagent la même étiopathogénie, ainsi que les mêmes aspects et désorganisation du cortex que les lissencéphalies classiques.

En contraste avec les lissencéphalies classiques, les lissencéphalies variantes sont

caractérisées par la présence d'anomalies extracorticales. La lissencéphalie, de degré variable, est associée à une agénésie totale ou subtotale du corps calleux et/ou à une hypoplasie marquée du cervelet, prédominant souvent au niveau du vermis. Ce groupe est en cours de démembrement.

Le syndrome XLAG est une forme particulière de lissencéphalie avec agénésie du corps calleux à transmission liée à l'X. Sur le plan cérébral, il se distingue par un cortex moins épais que dans la forme classique (5-10 mm). Cliniquement, le syndrome XLAG est associé, le plus souvent à un hypospadias ou à une véritable ambiguïté sexuelle, à des troubles de la thermorégulation et à une épilepsie sévère, parfois anténatale. Le syndrome XLAG est dû à des mutations du gène *ARX*. Les femmes conductrices de mutations d'*ARX* peuvent présenter une agénésie du corps calleux isolée.

La microlissencéphalie se distingue de la lissencéphalie classique et des autres variants par la présence d'une microcéphalie sévère (et donc d'une anomalie de la prolifération ou de la survie des neuroblastes en plus d'une anomalie de migration). On en reconnaît 2 types principaux : le type A, autrefois appelé syndrome de Norman-Roberts, sans anomalie infratentorielle, et le type B (ou syndrome de Barth), qui comporte une hypoplasie sévère du cervelet et du corps calleux.

Lissencéphalie pavimenteuse

Les lissencéphalies pavimenteuses se caractérisent par un aspect bosselé ou granuleux de la surface cérébrale associé à un effacement plus ou moins marqué des sillons (d'où l'aspect « lissencéphalique »), des troubles de la myélinisation de la substance blanche, qui peut prendre un aspect kystique à proximité du manteau cortical, une dilatation des ventricules cérébraux et une hypoplasie du tronc cérébral et du vermis cérébelleux. Typiquement, le cerveau est engainé par une enveloppe neuronofibrogliale que l'on n'observe jamais dans les lissencéphalies classiques.

La forme la plus commune de lissencéphalie pavimenteuse se caractérise par l'association d'une hydrocéphalie, d'une agyrie, et d'une dysplasie rétinienne responsable d'une cécité, avec ou sans encéphalocèle. L'ensemble explique l'acronyme HARD(±E) — hydrocephalus (H), agyria (A), retinal dysplasia (RD), with or without encephalocele (±E) — et ce syndrome, aussi appelé syndrome de Walker-Warburg, est habituellement létal dans les premiers mois de vie. Dans environ 20 % des cas on retrouve une mutation du gène *POMT1*,

localisé en 9q34, et, exceptionnellement, des mutations du gène *fukutine*.

Les lissencéphalies pavimenteuses s'observent dans deux affections comportant une dystrophie musculaire congénitale, la maladie de Fukuyama (dystrophie musculaire congénitale liée à une mutation du gène *fukutine*, localisé en 9q31) et la maladie dite muscle-œil-cerveau ou syndrome MEB (Muscle-Eye-Brain), dans laquelle on retrouve des mutations du gène *POMGNT1* localisé en 1p34-p33.

Il n'existe pas de données fiables de population pour évaluer l'incidence des lissencéphalies pavimenteuses à la naissance, mais il s'agit d'anomalies rares, et cette incidence est vraisemblablement de l'ordre de 1 cas pour 100,000 naissances.

Bibliographie

Dobyns WB and Leventer RJ. Lissencephaly: 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.

Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet. 2003, 1:R89-96.

Torres FR, Montenegro MA, Marques-De-Faria AP, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Mutation screening in a cohort of patients with lissencephaly and subcortical band heterotopia. Neurology. 2004 62:799-802.