



# Lissencéphalies : aspects cliniques et génétiques

**Auteurs :** A. Verloes<sup>1,2</sup>, M. Elmaleh<sup>1,3</sup>, M. Gonzales<sup>4</sup>, A. Laquerrière<sup>5</sup>, P. Gressens<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> INSERM U676. AP-HP Hôpital Robert.

<sup>2</sup> Département de Génétique. AP-HP Hôpital Robert.

<sup>3</sup> Service d'Imagerie Médicale et Service de Neurologie Pédiatrique, AP-HP Hôpital Robert-Debré, Paris.

<sup>4</sup> Unité de foetopathologie, service de Génétique, AP-HP Hôpital Armand Trousseau, Paris.

<sup>5</sup> Service d'Anatomopathologie, CHU de Rouen.

Correspondance : A. Verloes, INSERM U676, département de Génétique, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris. [alain-verloes@rdb-aphp.fr](mailto:alain-verloes@rdb-aphp.fr)

**Editeur scientifique : Professeur Bertrand Fontaine**

**Date de création : Juin 2007**

[Résumé](#)

[Introduction : le développement cortical normal](#)

[Lissencéphalies : aspects cliniques](#)

[Nosologie et bases génétiques des lissencéphalies](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Conseil génétique](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

## Résumé

*Le terme de lissencéphalie désigne 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, en raison d'un défaut spécifique de migration neuronale lors de l'embryogenèse. 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 psychomoteur sévère à profond. Il existe de multiples formes de lissencéphalies. Leur classification actuelle, qui tient compte des malformations associées et des étiologies, permet de distinguer deux grands groupes : les lissencéphalies classiques (et leurs variants) et les lissencéphalies pavimenteuses. Dans la lissencéphalie classique ou de type 1, le cortex apparaît épaissi. Il adopte habituellement une architecture anormale à 4 couches plus ou moins désorganisées au lieu des 6 couches normales. Dans les variants de la lissencéphalie classique, il s'ajoute des anomalies extracorticales (agénésie totale ou subtotale du corps calleux et/ou hypoplasie marquée du cervelet). Les lissencéphalies classiques et leurs variants se répartissent en plusieurs sous-groupes. Quatre se distinguent par leur étiologie génétique : anomalies du gène LIS1 (lissencéphalie isolée et syndrome de Miller-Dieker), anomalies des gènes TUBA3 et DCX, et lissencéphalies par mutation du gène ARX (syndrome XLAG, lié à l'X, avec agénésie du corps calleux). L'incidence globale de la lissencéphalie de type 1 est de l'ordre d'1/100 000 naissances. À côté de ces 4 entités, on classe également sous le terme de lissencéphalie classique les lissencéphalies isolées sans anomalie génétique identifiée, les lissencéphalies*



*avec microcéphalie sévère (microlissencéphalie) et les lissencéphalies associées à des syndromes polymalformatifs. Les lissencéphalies pavimenteuses (anciennement type 2 ou « cobblestone ») comportent 3 entités : les syndromes de Walker-Warburg, de Fukuyama et MEB (Muscle-Eye-Brain). Elles résultent 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. La prise en charge des patients lissencéphaliques est symptomatique (adaptation de l'alimentation aux troubles de déglutition, prévention des fausses routes, kinésithérapie articulaire et respiratoire, prévention des troubles orthopédiques secondaires à l'hypotonie, traitement du reflux gastro-oesophagien). L'épilepsie est souvent résistante aux traitements. L'encéphalopathie associée aux lissencéphalies est souvent très sévère, et les enfants sont dans une dépendance totale.*

---

## Introduction : le développement cortical normal

Cet article présente une revue des aspects cliniques, nosologiques et génétiques des lissencéphalies, groupe d'anomalies du développement cortical caractérisé par une diminution des circonvolutions cérébrales.

Le cortex cérébral, ou substance grise, est constitué d'une couche de tissu nerveux de 4 mm d'épaisseur, plissée en de nombreuses circonvolutions séparées par des sillons, recouvrant presque entièrement les deux hémisphères cérébraux. Il est associé aux fonctions motrices et sensorielles, et aux fonctions mentales « supérieures » (cognition, mémoire,...). Chez l'homme, la surface totale étalée du cortex représente environ 1 400 cm<sup>2</sup>. Le cortex est constitué de 6 couches neuronales : une couche marginale (couche I) qui contient essentiellement des fibres d'association et quelques rares cellules horizontales de Cajal-Retzius, la couche des grains externes formée de petites cellules pyramidales et étoilées (II), la couche des neurones pyramidaux externes (III), la couche des neurones en grains interne (IV), la couche des grands neurones pyramidaux (V) et la couche profonde des neurones polymorphes (VI) (Fig. 1a-d).

Les neuroblastes et les glioblastes se forment de la 6<sup>e</sup> à la 18<sup>e</sup> semaine du développement embryonnaire, tout au long du tube neural, dans les régions germinatives au contact de la cavité épendymaire. Dans la région télencéphalique, le pallium (futur cortex cérébral) se développe dans le toit des vésicules télencéphaliques, alors que leur plancher donne naissance aux éminences ganglionnaires médianes et latérales. La paroi des vésicules télencéphaliques est initialement organisée en deux couches, la zone ventriculaire où se multiplient les neuroblastes et les glioblastes et la zone marginale. La neuronogenèse connaît deux vagues prolifératives principales, entre 8 et 10 semaines, puis entre 12 et 14 semaines. Elle est associée à une importante apoptose (mort cellulaire programmée). Vers la 5<sup>e</sup> semaine, la paroi des vésicules télencéphaliques ne comporte que deux couches, la zone ventriculaire, profonde, et la zone marginale, moins dense, en regard de la future pie-mère. Des neuroblastes vont migrer de la zone ventriculaire pour constituer une nouvelle couche, la zone plexiforme primitive ou pré-plaque. Ensuite les neurones nouvellement formés vont migrer au travers de la pré-plaque, qui se subdivise en deux régions : la zone marginale sous-piale, et la plaque corticale, une couche cellulaire dense. Dès la fin de la sixième semaine, la zone ventriculaire diminue sa production de neuroblastes au profit d'une couche de cellules prolifératives situées entre la zone ventriculaire et intermédiaire, la zone subventriculaire. Les vagues ultérieures de neurones vont traverser la pré-plaque et former un cortex primitif à 2 couches : sous-plaque (qui persiste de la 8<sup>e</sup> à la 18<sup>e</sup> semaine) et couche plexiforme, qui contient les neurones de Cajal- Retzius. La différenciation ultérieure suit le même schéma : les neurones migrant le plus tard traversent les couches en place pour s'organiser plus en périphérie. Le cortex prend un aspect laminé entre

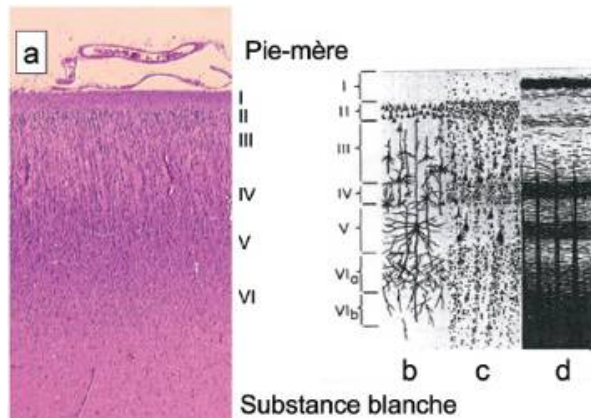


Fig. 1. – Cortex normal. (a) Coupe d'un cortex normal (foetus de 34 semaines d'aménorrhée) avec les 6 couches. Représentation schématique d'un cortex type en coloration argentique de Golgi marquant les neurones et leurs prolongements (b), en coloration de Nissl pour les noyaux (c) et en coloration de Weigert pour la myéline (d).

23 et 25 semaines, et les couches dont la migration est la plus tardive (I et III) sont en place à 26 semaines. Le plissement cortical, responsable de l'apparition des gyri, commence dès 18 SA.

La migration neuronale se fait selon plusieurs modalités. Un grand nombre de neurones, en particulier les neurones pyramidaux (glutaminergiques), migrent de façon radiaire depuis leur site de production au sein de la zone germinative jusqu'au cortex, guidés par les cellules ou fibres gliales radiaires qui s'étendent de la surface ventriculaire à la membrane piele. Chaque territoire de la zone germinative donne ainsi

naissance à une colonne neuronogliale radiaire. Une proportion non négligeable de neurones migratoires adopte initialement une trajectoire tangentielle au niveau de la zone germinative périventriculaire avant de prendre une trajectoire radiaire le long des guides gliaux pour rejoindre la plaque corticale en formation. Le rôle de la migration tangentielle au sein de la zone germinative pourrait être de favoriser une certaine dispersion au niveau de la plaque corticale des cellules issues d'un même clone au sein de la zone germinative. Ce mécanisme développemental permettrait d'accroître la diversité neuronale au sein d'une même aire corticale. La plupart des interneurons GABAergiques sont issus de l'éminence ganglionnaire (et non de la zone germinative périventriculaire) et adoptent une trajectoire migratoire indépendante de la glie radiaire. La migration des neurones se fait par translation saltatoire en trois temps : extension du pôle de croissance, nucléokinèse, rétraction du processus postérieur (Lambert de et Goffinet, 2001 ; Kriegstein et Noctor, 2004).

L'identification des gènes impliqués dans les lissencéphalies a fait grandement progresser les connaissances sur la physiologie et la biologie cellulaire de la migration neuronale. Nous résumerons brièvement les notions de biologie cellulaire concernant les gènes identifiés (cf. revue détaillée dans Ross et Walsh, 2001 ; Gressens, 2006 ; Vallee et Tsai, 2006).

## Lissencéphalies : aspects cliniques

### Définition

Le terme lissencéphalie (littéralement : « cerveau lisse ») désigne des malformations rares qui ont en commun une réduction du nombre et du relief des circonvolutions du cerveau et une organisation anormale des couches du cortex (nomenclature : cf. lexique). Il existe de multiples formes de lissencéphalies. Leur classification n'a pas encore fait l'objet d'un consensus. Notre présentation est largement inspirée de celles proposées par Barkovich (Barkovich *et al.*, 2005) ou Sarnat (Sarnat et Flores-Sarnat, 2003). Ce mode de classification utilise une combinaison de critères neuropathologiques et génétiques, et tient également compte des malformations associées.



## Histoire naturelle et pronostic

L'histoire clinique des lissencéphalies classiques est peu spécifique. Le déroulement de la grossesse peut être marqué par un hydramnios, et, parfois, une hypokinésie foetale. La présentation neurologique des lissencéphalies est très stéréotypée, et ne dépend guère du type génétique. À la naissance, on observe habituellement une hypotonie marquée, une absence de contact, des difficultés alimentaires. L'évolution se fait vers un syndrome tétrapyrâmidal et une spasticité. Le périmètre crânien se situe habituellement entre 0 et - 2 DS à la naissance. Une microcéphalie modérée est souvent présente après un an.

Des convulsions peuvent apparaître dès les premiers jours. Elles seront présentes chez plus de 90 p. 100 des enfants avant l'âge d'un an, souvent sous forme de spasmes en flexion, avec un tracé hypsarhythmique caractéristique (pointes ondes rapides de très grande amplitude). Chez les enfants plus âgés, les manifestations épileptiques sont variées : secousses myocloniques, crises toniques, crises partielles complexes. Elles sont souvent résistantes au traitement.

Le déficit intellectuel est toujours profond dans les agyries, modéré à profond lorsque l'architecture corticale est mieux préservée. Habituellement, les patients ne dépassent pas les performances d'un nourrisson de 6 mois : le contact visuel est très pauvre, le langage est absent, la préhension manuelle n'est pas acquise, et les malades n'acquièrent jamais la position assise. Une régression secondaire n'est pas impossible, surtout en cas d'épilepsie intractable.

Le décès survient le plus souvent dans un contexte de surinfection respiratoire ou de mal convulsif. Avec des soins adéquats, un patient porteur de lissencéphalie classique peut survivre jusqu'à l'âge adulte. La survie des enfants souffrant d'un syndrome XLAG ne dépasse pas quelques semaines, lorsque le syndrome est complet.

Tout au contraire, les manifestations des hétérotopies laminaires sous-corticales sont très discrètes : un déficit intellectuel est présent dans 50 p. 100 des cas, dans les anciennes séries, mais ce chiffre paraît surestimé. L'épilepsie est plus rare, et moins précoce que dans la lissencéphalie. On note rarement des signes pyramidaux.

## Incidence

Les lissencéphalies sont des anomalies exceptionnelles. Leur incidence est mal connue. Pour la lissencéphalie classique, toutes formes confondues, elle a été évaluée à 1 sur 100 000 naissances (de Rijk-van Andel JF *et al.*, 1991) dans une étude de la population hollandaise. Dans le sud de l'Italie, l'incidence du syndrome de Walker-Warburg, forme la plus commune de lissencéphalie pavimenteuse, est évaluée à 12 sur 1 million (Mostacciolo *et al.*, 1996)

## Nosologie et bases génétiques des lissencéphalies

### Classification (Tableau 1)

Les progrès de la biologie moléculaire ont bouleversé la nosologie des lissencéphalies. À l'approche morphologique classique, basée sur la neuropathologie et la syndromologie clinique, vient se superposer une classification étiopathogénique fondée sur la génétique, la biologie cellulaire et le contrôle génétique du développement. Ces deux approches sont complémentaires, mais pas réductibles. La nosologie des lissencéphalies en acquiert un niveau de complexité inédit.



On distingue deux grandes familles de lissencéphalies, les lissencéphalies classiques (anciennement type 1) et ses variants, et les lissencéphalies pavimenteuses (« *cobblestone* » — anciennement type 2). Notons d'emblée que cette classification est incomplète : certaines lissencéphalies ne rentrent dans aucune de ces deux catégories, comme la lissencéphalie de type III.

**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, inexplicables
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 : <i>cobblestone lissencephaly</i> ou <i>cobblestone dysplasia</i> )
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.

---

Les lissencéphalies classiques résultent d'une anomalie de migration neuronale. Quatre types de lissencéphalies classiques sont définies par leur étiologie génétique : anomalies des gènes *LIS1*, *TUBA3*, *DCX* et *ARX*. À côté de ces quatre entités, on classe également sous le terme de lissencéphalie classique les lissencéphalies isolées sans anomalie génétique identifiée, les lissencéphalies avec microcéphalie sévère (microlissencéphalies) et les lissencéphalies associées à des syndromes polymalformatifs. Le terme « variant » fait référence à l'existence d'une agénésie du corps calleux (ACC) et/ou d'une hypoplasie cérébelleuse.

La lissencéphalie pavimenteuse résulte d'une désorganisation globale de l'organogenèse cérébrale et, en particulier de la membrane limitante gliale, aboutissant à des troubles migratoires complexes. Elle se retrouve essentiellement dans trois syndromes apparentés : Walker-Warburg, Fukuyama et *Muscle-Eye-Brain* (MEB).

### Les lissencéphalies classiques

Les lissencéphalies classiques constituent un groupe génétiquement hétérogène, dont les manifestations neuroradiologiques sont également très variables (Barkovich *et al.*, 2001 ; Kato et Dobyns, 2003). On distingue l'agyrie complète (Fig. 2a), et la pachygyrie (Fig. 3a). Il ne faut pas confondre cette dernière avec la micropolygyrie (Fig. 3b). La scissure de Sylvius est remplacée par une dépression, donnant sur l'IRM, en coupe transversale, un aspect de cerveau

en 8 (Fig. 2a). L'aspect peut varier selon la région du cerveau, réalisant souvent d'un pôle cérébral à l'autre un gradient de sévérité décroissante (Fig. 2b). Les cortex hippocampique et temporal sont souvent mieux préservés. Dobyns a proposé un score radiologique de sévérité (Dobyns et Truwit, 1995), résumé au *Tableau II*. À l'IRM, le cortex apparaît épaissi : de 5 à 20

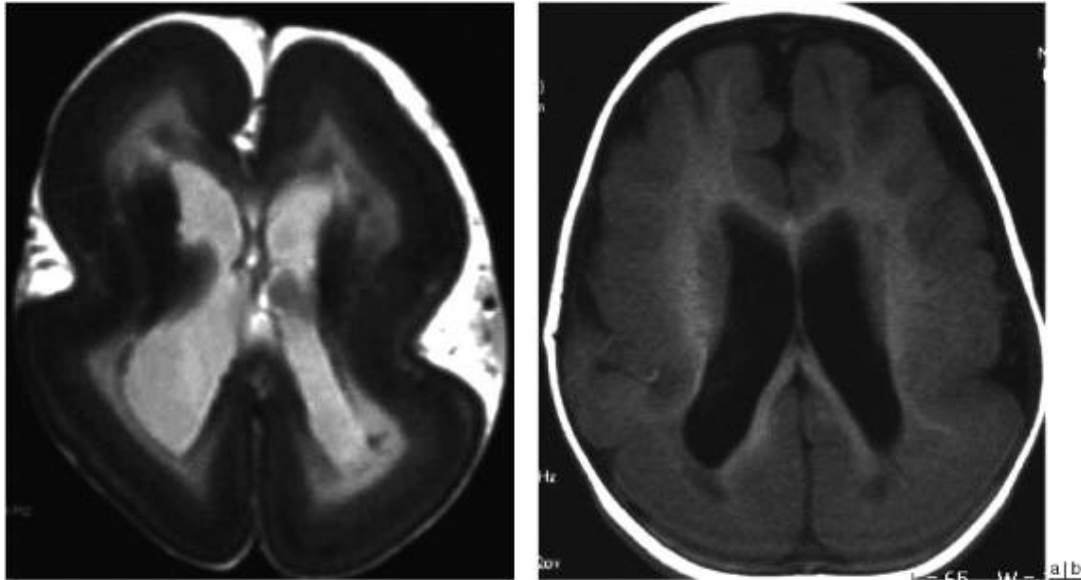


Fig. 2. – Aspects radiologiques des lissencéphalies de type 1. (a) : lissencéphalie de type 1 (IRM en pondération T2). Aspect en « 8 » du cerveau dû au défaut d'operculation des vallées sylviennes. Agyrie avec aspect complètement lisse de la surface cérébrale. Une fine couche corticale superficielle est séparée des couches sous-jacentes n'ayant pas migré, par une étroite bande de substance blanche. Les ventricules sont dilatés. (b) : lissencéphalie de type 1 (IRM de pondération T1). Agyrie-pachygyrie de gradient postéro-antérieur. Le ruban cortical est épais, avec une quasi agyrie postérieure et une gyration antérieure peu marquée.

mm, alors que l'épaisseur normale est de 2,5 à 4 mm. Son architecture microscopique est anormale (réduction du nombre de couches neuronales et de leur densité – Fig. 4), réalisant un pattern histopathologique distinct pour chacune des anomalies moléculaires actuellement connues (à l'exception de *TUBA3* dont les aspects neuropathologiques n'ont pas encore fait l'objet d'une description détaillée). Les ventricules latéraux peuvent être dilatés dans leur partie postérieure (colpocéphalie). On distingue les variants de lissencéphalie classique par la présence d'anomalies majeures du corps calleux ou du cervelet. Cette distinction doit être nuancée : si l'anomalie anatomique est essentiellement corticale, on peut cependant observer de petites anomalies du corps calleux (hypoplasie du rostre, agénésie partielle) ou une hypoplasie vermieenne, en particulier en cas de mutation du gène *DCX*. Inversement, les malformations cérébrales ne sont pas constantes dans le syndrome XLAG. Par définition, le périmètre crânien est supérieur à – 3 DS dans les lissencéphalies classiques, alors qu'il est inférieur à cette limite dans les microlissencéphalies.

#### Mutations LIS 1 (lissencéphalie isolée et syndrome de Miller-Dieker)

Les anomalies du gène *PFAFH1b1*, qui code la protéine LIS1 expliquent 40 p. 100 des lissencéphalies (Reiner *et al.*, 1993). Les délétions et les mutations ponctuelles non-sens de *PFAFH1b1* donnent un phénotype de type pachygyrie/agyrie avec un gradient (de sévérité décroissante) postéro-antérieur (grade 2-3 selon Dobyns – Fig. 2b). Les mutations faux-sens peuvent aboutir à un phénotype moins sévère (grade 4) (Dobyns *et al.*, 1999). Il peut y avoir des hétérotopies neuronales, et une hypoplasie cérébelleuse (LCH type A : voir ci-dessous). Exceptionnellement, un aspect d'hétérotopie en bande peut être observé en association avec

une mutation de *LIS1* (Pilz *et al.*, 1999) Le cortex est épais de 10 à 20 mm. Il est mal organisé, et compte habituellement 4 couches plus ou moins distinctes : une large couche moléculaire, une couche de neurones superficiels, une couche paucicellulaire de fibres myélinisées, et une couche profonde où s'accumulent les neurones arrêtés dans leur migration (Fig. 4).

La délétion de la région 17p13 contenant les gènes *PAFAH1b1* et *YWHAE* est responsable du syndrome de Miller-Dieker (Kuwano *et al.*, 1991), qui associe une lissencéphalie de grade 1 avec des éléments dysmorphiques (front haut avec des sillons cutanés verticaux, rétrécissement bitemporal, nez court et retroussé, lèvre supérieure longue et fine, rétrognathie, oreilles bas implantées). Des calcifications du septum sont parfois présentes.

*PAFAH1b1*, localisé en 17p13.3, code pour une sous-unité alpha non catalytique de l'isoforme 1b du facteur d'activation plaquettaire, doté d'une fonction acétylhydrolase. *LIS1* a deux ligands principaux : PAF-AH et Ndel1 (ou NUDEL). PAF-AH est impliqué dans la régulation des flux calciques au niveau des récepteurs synaptiques glutamatergiques de type NMDA. Associé à la protéine Ndel1, *LIS1* interagit avec la chaîne lourde de la dynéine (CDHC), une protéine motrice cytoplasmique qui se lie elle-même aux microtubules. La perte de *LIS1* génère le bourgeonnement du processus antérieur et la translation des noyaux neuronaux pendant leur migration et/ou le maintien du couplage entre le noyau et le centrosome pendant la nucléokinèse (Yan *et al.*, 2003 ; Shu *et al.*, 2004 ; Tanaka *et al.*, 2004 ; Li *et al.*, 2005 ; Tsai et Gleeson, 2005). *LIS1* intervient également dans le contrôle mitotique au niveau des progéniteurs neuronaux, liant de ce fait neurogenèse et migration (Tsai *et al.*, 2005).

*YWHAE* (ou 14-3-3 $\epsilon$ ) code pour l'isoforme  $\epsilon$  de la protéine activatrice de la tyrosine 3-monooxygénase/tryptophane 5-monooxygénase. Elle est également impliquée dans la régulation du complexe de la dynéine. *YWHAE* maintient la phosphorylation de Ndel1 (Toyooka *et al.*, 2003).

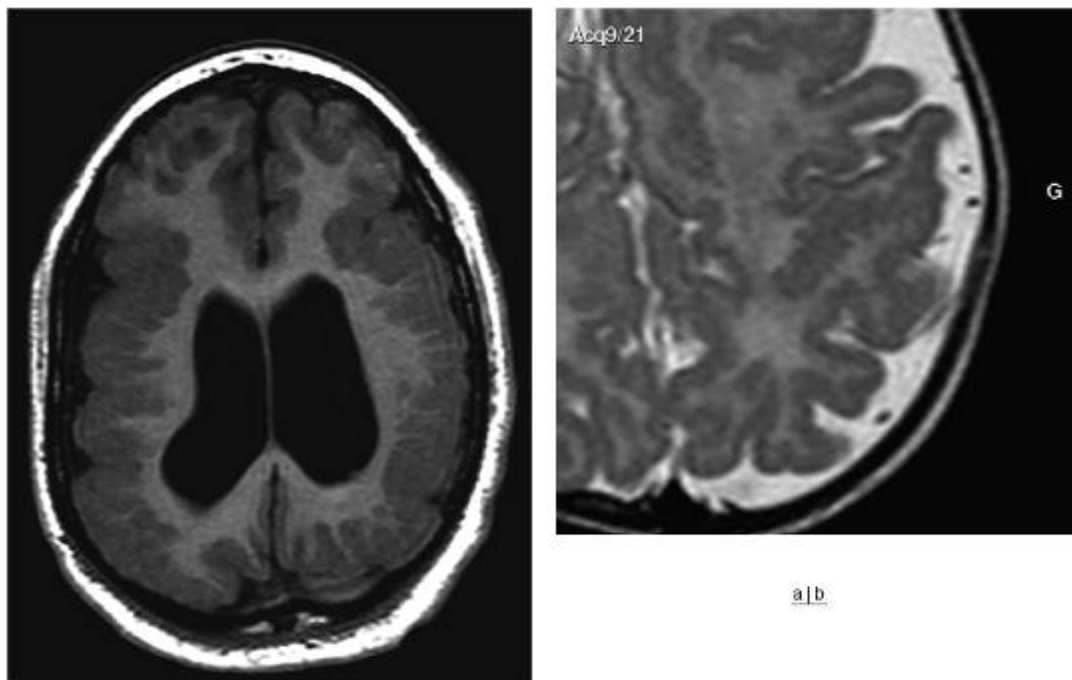


Fig. 3. – Aspect radiologique d'une pachygyrie. (a) : Pachygyrie (IRM de pondération T1.) Cortex fronto-pariétal épaissi, de façon bilatérale, avec défaut d'operculation des vallées sylviennes, et sillons corticaux rares et peu profonds. La face interne du cortex est irrégulière. Les ventricules sont dilatés. (b) : Polymicrogyrie chez un nouveau-né ayant une délétion 1p36. IRM de pondération T2, agrandissement sur la région fronto-pariétale gauche. Aspect très irrégulier du cortex « en dentelle ».

### Mutations DCX

Le gène *DCX*, porté par le chromosome X, est responsable de près de 40 p. 100 des lissencéphalies (en général) et de 85 p. 100 des hétérotopies laminaires sous corticales (Gleeson *et al.*, 1998 ; des Portes *et al.*, 1998). 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 (antéropostérieur). Chez les filles hétérozygotes, l'aspect est celui d'une hétérotomie laminaire sous corticale : une couche de substance grise d'épaisseur variable double le cortex à sa face inférieure (aspect de « double cortex » — Fig. 5). Ce double cortex peut être limité à la partie antérieure de l'hémisphère. Le cortex lui-même est normal. L'expression clinique, chez les femmes, est variable, allant d'un retard mental avec épilepsie à une absence complète de signes neurologiques. Les femmes conductrices n'ont pas d'inactivation préférentielle de l'X, et une IRM normale n'exclut pas la possibilité d'être conductrice. Sur le plan microscopique, le cortex conserve une architecture à 6 couches. Il a été exceptionnellement rapporté chez des garçons une image de double cortex, en association avec des mutations faux-sens de *DCX* (Pilz *et al.*, 1999).

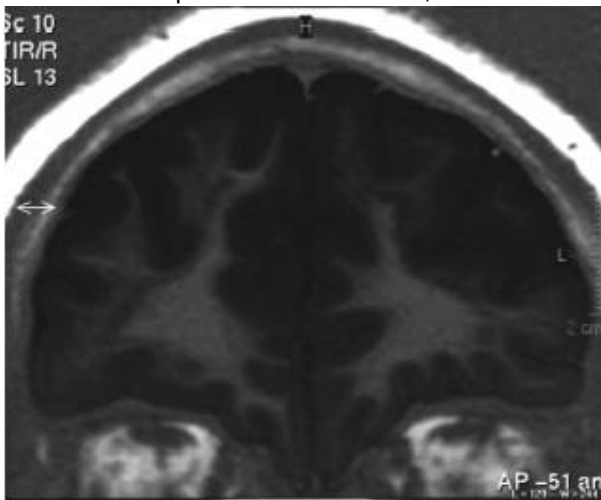


Fig. 5. — Aspect radiologique d'un double cortex. Double cortex ou hétérotomie en bande. IRM de pondération T1 en inversion récupération. Jeune fille de 14 ans, première crise d'épilepsie. Une fine couche de substance grise vient souligner en dedans le cortex d'apparence normal, ici dans les régions frontales.

Le gène *DCX* code pour la double cortine (ou DCX), une protéine impliquée dans la stabilisation des microtubules, qui interagit donc avec LIS1 (Caspi *et al.*, 2000) et la tubuline. *DCX* est également phosphorylé par la kinase JNK et interagit avec JIK. Par ce biais, *DCX* interagit avec la kinésine, une autre protéine motrice impliquée dans la mobilité neuronale (Gdalyahu *et al.*, 2004)

### Mutations TUBA3

Tout récemment, des mutations du gène *TUBA3* ont été rapportées chez 8 enfants porteurs de lissencéphalie ou de pachygyrie pariétale (Keays *et al.*, 2007). Les microtubules sont particulièrement abondants dans les neurones. Ils sont constitués par la polymérisation de tubulines  $\alpha$  et  $\beta$  (qui représentent 20 p. 100 des protéines neuronales.) Les microtubules sont des structures dynamiques, capables d'assemblage et de désassemblage. Ils sont directement impliqués dans la caryocinèse et les mouvements des neurites. *TUBA3* code pour l' $\alpha$ 3-tubuline. Celle-ci s'associe avec une  $\beta$ -tubuline par un mécanisme actif complexe, dépendant du GTP et de la présence de multiples protéines chaperones, pour former un hétérodimère  $\alpha/\beta$  tubuline. La doublecortine interagit avec ce dimère. Le phénotype associé aux mutations de *TUBA3* offre un spectre 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.





## Mutations ARX

Les mutations du gène *ARX* (*Aristales-Related homeobox, X-linked*) sont responsables d'une forme particulière de lissencéphalie classique, avec ou sans ACC, à transmission liée à l'X (Kitamura *et al.*, 2002). Sur le plan cérébral, les lissencéphalies liées à *ARX* se distinguent par un cortex moins épais que dans la forme classique (5-10 mm), et un gradient postéro-antérieur. Le cortex est organisé en 3 couches. *ARX* est impliqué dans la migration tangentielle des interneurons depuis l'éminence ganglionnaire médiane (Kato et Dobyns, 2005). Les femmes conductrices peuvent présenter une ACC isolée, parfois associée à une épilepsie et/ou un retard mental.

Le syndrome XLAG (Berry-Kravis et Israel, 1994) est également dû à des mutations du gène *ARX*. Il associe une lissencéphalie, une ACC, une dysmorphie faciale (hypertélorisme, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, nez pincé, rétrognathie), un hypospadias ou une véritable ambiguïté sexuelle, des troubles de la thermorégulation et une épilepsie sévère, parfois anténatale.

Outre la lissencéphalie isolée et le syndrome XLAG, les mutations d'*ARX* se rencontrent dans plusieurs syndromes neurologiques, tous liés à l'X : ACC avec retard mental, forme liée à l'X du syndrome de West, syndrome de Partington (retard mental avec dystonie des mains), retard mental non spécifique (Kato *et al.*, 2004). Il n'y a pas de relation génotype-phénotype évidente.

Le gène *ARX* code pour une protéine à homéodomaine, exprimée principalement dans le télencéphale. Dans le cerveau adulte, son expression est limitée à une sous-population de neurones GABAergiques (Poirier *et al.*, 2004). Sa fonction exacte dans la différenciation et la migration neuronale reste à préciser.

## Autres lissencéphalies classiques

La lissencéphalie, type 1, isolée, sans anomalie génétique, 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 est négative. Certaines formes familiales sont compatibles avec une hérédité autosomique récessive. Certaines de ces lissencéphalies présentent des aspects histologiques distincts de ceux induits par les mutations de *DCX* ou de *PAFAH1b1* (Forman *et al.*, 2005).

## Lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse (LCH)

Ce groupe hétérogène est distingué par une hypoplasie cérébelleuse, prédominant sur le vermis. Une classification provisoire en 8 types a été proposée, nommés A, B, C, etc. (Ross *et al.*, 2001). Les hémisphères gardent un aspect sillonné. Dans le type A, les patients présentent des mutations de *PAFAH1b1* ou de *DCX*. Le type LCH-B est dû à des mutations du gène *RELN*. Il comporte une lissencéphalie de grade variable, avec un gradient antéropostérieur (comme *DCX*). Le cortex est relativement fin (5-10 mm). Le cervelet est hypoplasique et lisse, et l'atteinte en est plus sévère que dans le type A.

Le gène *RELN* code pour la reeline, une glycoprotéine extracellulaire, sécrétée notamment par les cellules de Cajal-Retzius dans la zone marginale du cortex. Elle participe à la signalisation de la migration radiaire des neurones, en se liant au récepteur des VLDL et au récepteur de type 2 de l'apolipoprotéine E, induisant la phosphorylation de l'adaptateur intracellulaire DAB1 (disabled-1), qui peut lui-même interagir avec certaines protéines transmembranaires de la famille des intégrines (Gressens, 2006 ; Forster *et al.*, 2006). Comme LIS1, la reeline intervient, via DAB1, dans la régulation des flux calciques au niveau des récepteurs NMDA (Chen *et al.*,



2005). La reeline est impliquée dans l'adhésion des neurones migrants à leur fibre gliale radiaire.

Les gènes responsables des autres formes de LCH ne sont pas connus. Le type C comporte une fente palatine (Kerner *et al.*, 1999). Le type D est équivalent au syndrome de Barth, décrit dans la section suivante. Il comporte une hypoplasie massive du cerveau, du cervelet et des faisceaux corticospinaux. Le cortex est très épais (10-20 mm). Le type E ressemble au type A, mais avec un gradient marqué, entre une agyrie frontale et une pachygyrie occipitale. Le type F compte en plus une ACC. Plus récemment, un nouveau type de LCH a été rapporté (Miyata *et al.*, 2004) : il se distingue par une ACC et une dysplasie cérébelleuse. Farah *et al.* (Farah *et al.*, 1997) ont distingué une lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse, malformation de Dandy-Walker, et épilepsie myoclonique.

#### Microlissencéphalies

La microlissencéphalie se distingue arbitrairement de la lissencéphalie classique et des autres variants par la présence d'une microcéphalie sévère ( $PC < -3 SD$ ), ce qui implique une anomalie de la prolifération ou de la survie des neuroblastes en plus d'une anomalie de migration. On en reconnaît deux 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 une ACC (Barth *et al.*, 1982). La microlissencéphalie doit être distinguée des microcéphalies à gyration simplifiée (ou microcéphalie avec anomalie de la prolifération neuronogliale), dans lesquelles le cortex garde une architecture et une épaisseur normales. Le syndrome de Norman-Roberts comporte une microcéphalie sévère, un rétrécissement bitemporal, une racine du nez large. Il existe un retard de croissance postnatal. Le retard mental est sévère, et s'associe à une spasticité pyramidale et à une épilepsie. La transmission est autosomique récessive. Cette entité pourrait être identique à la lissencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse de type B, et donc liée à des mutations de *RELN*.

#### Lissencéphalies syndromiques

Nous classons ici deux groupes d'observations. D'une part les lissencéphalies associées à d'autres anomalies neurologiques (comme le syndrome associant lissencéphalie/pachygyrie et neuropathie périphérique axonale et démyélinisante), d'autre part celles qui entrent dans un syndrome polymalformatif. Dans ce dernier groupe, la lissencéphalie est inconstante, et n'est habituellement pas nécessaire au diagnostic. Dans de nombreux cas, les aspects histologiques sont inconnus, ou mal décrits. Citons parmi ces syndromes, la dysplasie craniotélencéphalique (craniosténose étendue, encéphalocèle, microphthalmie), le syndrome MICRO (ACC, microcéphalie, microphthalmie, cataracte, dysmorphie), le syndrome de Goldenhar (anomalie du développement des 1<sup>rs</sup> et 2<sup>es</sup> arcs branchiaux avec microsomie hémifaciale, microtie, et parfois malformations cérébrales), ou le syndrome de Baraitser-Winter (hypertélorisme, ptosis, colobome, pachygyrie/lissencéphalie à prédominance frontale).

Enfin, rappelons qu'une lissencéphalie est occasionnellement décrite dans les embryofetopathies éthyliques, dans celles qui sont dues à la cocaïne, à l'acide rétinoïque ou à l'acide valproïque, et dans l'infection cytomégalique.

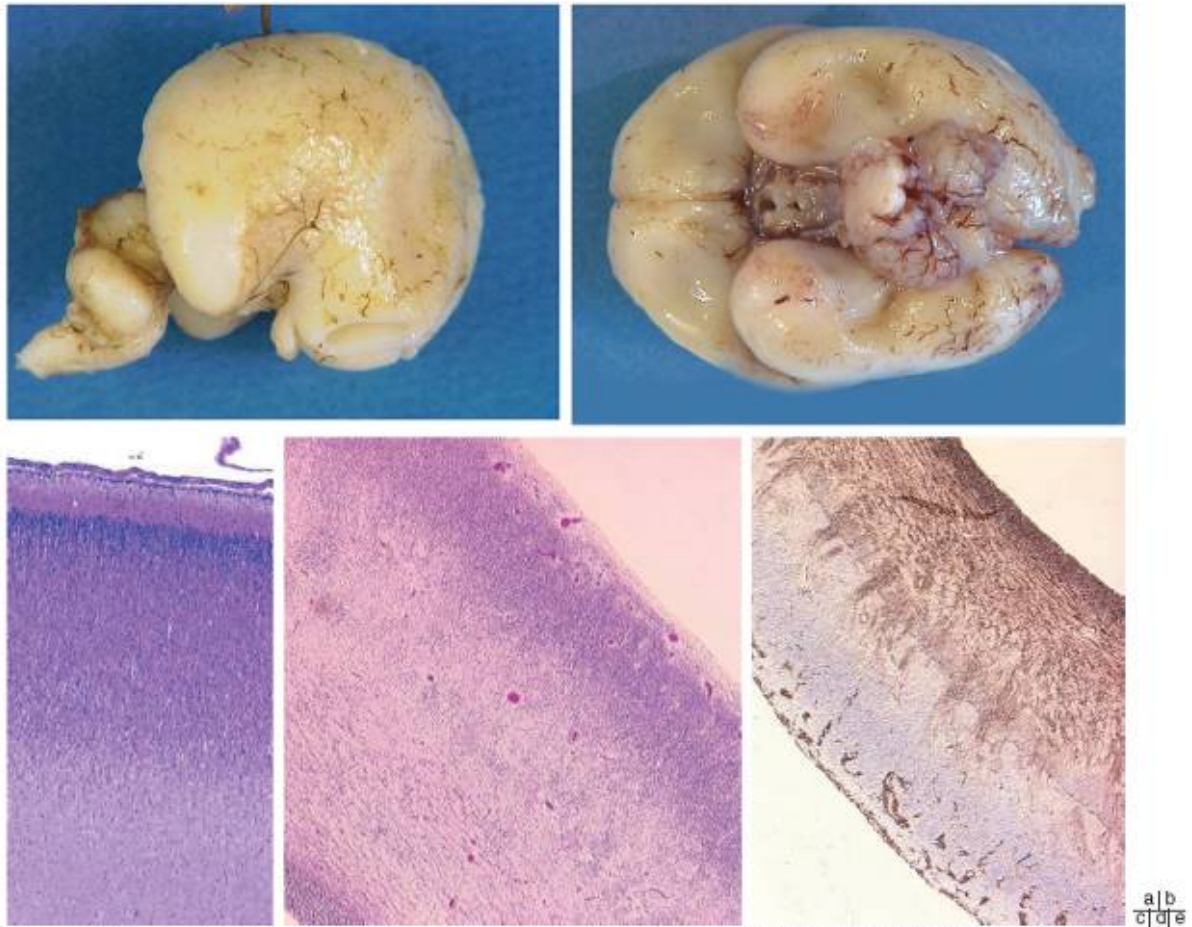


Fig. 6. — Foetus de 17 semaines. a) Profil: aspect granité de la surface corticale — b) Face inférieure: aspect dysplasique du cervelet — c) cortex témoin à 17 SA (pour comparaison) — d) Cortex pathologique épais; Absence de stratification — e) immunomarquage à la vimentine (marqueur des filaments de la glie radiale) : aspect anarchique des fibres gliales, dysplasie du réseau vasculaire superficiel et délimitation imprécise entre cortex et leptoméniges.

### Lissencéphalie pavimenteuse (« cobblestone »)

Les lissencéphalies pavimenteuses se caractérisent par un aspect pachygyrique ou granuleux de la surface cérébrale associé à un effacement plus ou moins marqué des sillons (d'où l'aspect « lissencéphalique ») (Fig. 6). Il existe une dysmyélinisation de la substance blanche, qui peut prendre un aspect kystique à proximité du manteau cortical. On peut observer une dilatation parfois sévère du 3<sup>e</sup> ventricule et des ventricules latéraux, une hypoplasie du tronc cérébral, une raréfaction des sillons cérébelleux, une hypoplasie du vermis cérébelleux ou une malformation de Dandy-Walker, une ACC et du septum pellucidum (Fig. 7). Les hémisphères peuvent être fusionnés sur la ligne médiane par la gliose. Le cortex est épais (7-10 mm), totalement désorganisé, traversé de faisceaux gliovasculaires. La substance blanche contient de nombreuses hétérotopies neuronales. Typiquement, le cerveau est engainé par une enveloppe neuronofibrogliale, que l'on n'observe jamais dans les lissencéphalies classiques, donnant à la surface corticale un aspect bosselé plutôt que réellement lisse, d'où le terme de « *cobblestone complex* » proposé par Dobyns (Dobyns et Truwit, 1995). Le trouble développemental s'étend de la 6<sup>e</sup> à la 24<sup>e</sup> semaine du développement : les neurones migrent au-delà de la plaque corticale et de la zone marginale au travers de la limitante pio-gliale et colonisent les leptoméniges. Les lissencéphalies pavimenteuses sont liées à des anomalies de la O-glycosylation de l'alpha-dystroglycan (Martin, 2005 ; van Reeuwijk J. *et al.*, 2005a). Le

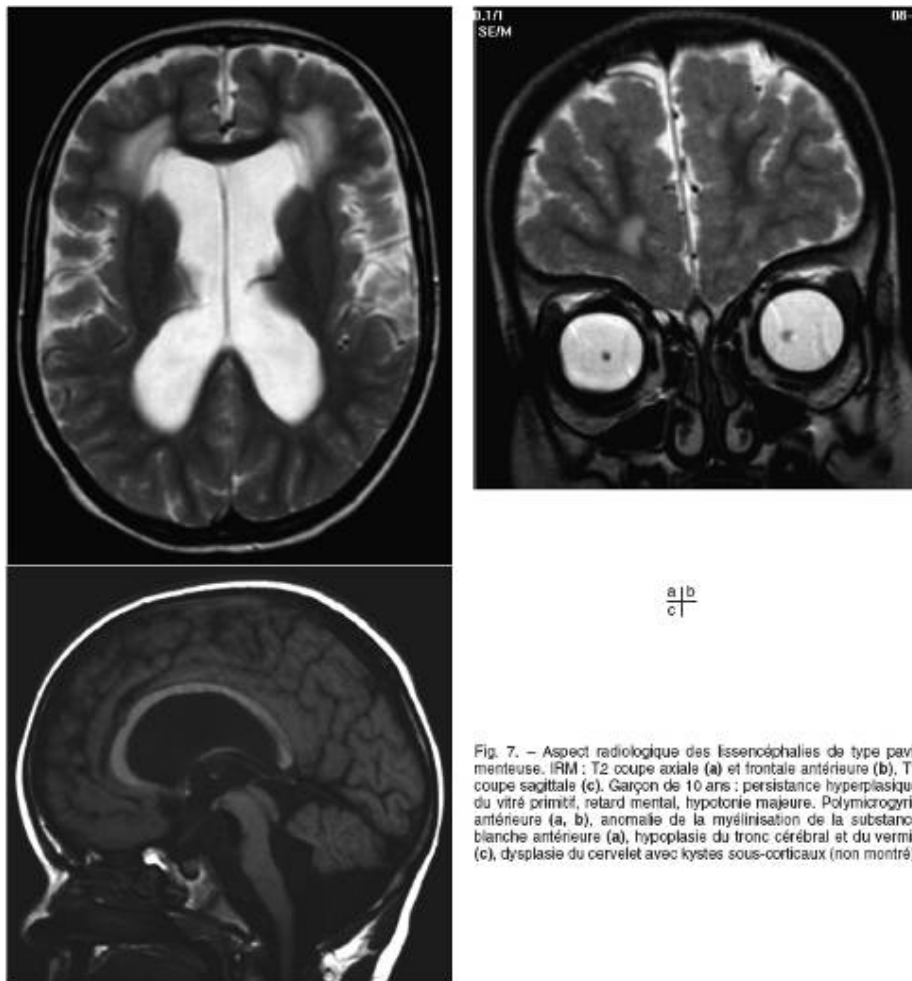


Fig. 7. – Aspect radiologique des lissencéphalies de type pavimenteuse. IRM : T2 coupe axiale (a) et frontale antérieure (b), T1 coupe sagittale (c). Garçon de 10 ans : persistance hyperplasique du vitré primitif, retard mental, hypotonie majeure. Polymicrogyrie antérieure (a, b), anomalie de la myélinisation de la substance blanche antérieure (a), hypoplasie du tronc cérébral et du vermis (c), dysplasie du cervelet avec kystes sous-corticaux (non montré).

dystroglycan est un complexe polypeptidique transmembranaire, qui sert de pont entre la dystrophine (elle-même liée aux protéines contractiles intracellulaire) par sa sous-unité bêta transmembranaire, et le réseau fibrillaire extracellulaire, en particulier la laminine, par sa sous-unité alpha. Les gènes *POMT1* (localisé en 9q34) et *POMT2* (localisé en 14q24) codent pour deux O-mannosyltransférases qui doivent s'associer pour catalyser la première étape de l'O-mannosylation du bêta-dystroglycan. Le gène *POMGnT1* code pour l'O-mannosyl-β-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase, qui fixe un N-acétylglucosamine sur une protéine O-mannosylée. Le gène *FCMD*, localisé en 9q31, code pour la fukutine, et le gène *FKRP* pour une protéine dont la séquence est proche de celle de la fukutine. En raison de leur séquence, *FCMD* et *FKRP* sont présumés encoder des glycosyltransférases de l'appareil de Golgi, mais leur fonction précise n'est pas élucidée. Le déficit de mannosylation déstabilise le complexe dystroglycan, conduisant à une dystrophie musculaire, et désorganise le réseau de laminine, ce qui pourrait rendre perméable la limitante pio-gliale aux neurones en migration. Cliniquement, les lissencéphalies pavimenteuses se rencontrent dans trois syndromes de transmission autosomique récessive, dont les frontières se sont révélées plus floues depuis leur assignements moléculaires.



## Syndrome de Walker-Warburg

Le syndrome de Walker-Warburg est la forme la plus commune de lissencéphalie pavimenteuse. Il se caractérise par l'association d'une hydrocéphalie, d'une agyrie, d'une dysplasie rétinienne, et parfois d'un encéphalocèle, (*syndrome dysplasia (RD), with or without encephalocele (E)*). Il est habituellement létal dans les premiers mois de vie (cf. revue récente in (Vajsar et Schachter, 2006). Les anomalies oculaires sont complexes : hypoplasie des nerfs optiques, dysplasie rétinienne, glaucome, microphthalmie, cataracte.

Dans environ 30 p. 100 des cas, on retrouve une mutation du gène *POMT1*, (Beltran-Valero de *et al.*, 2002), ou du gène *POMT2* (van Reeuwijk J. *et al.*, 2005b), et, exceptionnellement, des mutations des gènes *PCMD* (Silan *et al.*, 2003 ; de Bernabe *et al.*, 2003) et *FRKP* (Beltran-Valero de *et al.*, 2004). Outre le syndrome de Walker-Warburg, les dystrophies musculaires (dystrophie congénitale, dystrophie des ceintures (LGMD2K...), associées à un retard mental, une microcéphalie, et des anomalies cérébrales plus ou moins discrètes (Balci *et al.*, 2005 ; D'Amico *et al.*, 2006 ; van Reeuwijk J. *et al.*, 2006).

## Syndromes de Fukuyama et syndrome MEB

Ces deux affections comportent une dystrophie musculaire congénitale avec CK très élevés. Cliniquement, il existe une hypotonie axiale, parfois une hypertonie périphérique, des convulsions et un retard psychomoteur sévère. Dans le syndrome MEB (*muscle-eye-brain*) s'ajoute une atteinte visuelle avec malvoyance. La maladie de Fukuyama est liée au gène *FCMD*, qui code pour la fukutine (Kobayashi *et al.*, 1998), et le syndrome MEB au gène *POMGnT1* localisé en 1p34-p33 (Yoshida *et al.*, 2001) et, plus rarement, au gène *FRKP* localisé en 19q13 (Beltran-Valero de *et al.*, 2004). Tout comme pour *POMT1*, le spectre clinique des mutations de *FRKP* dépasse le cadre des lissencéphalies de type pavimenteuse : on le retrouve impliqué dans une dystrophie musculaire congénitale (MDC1C) et une dystrophie des ceintures (LGMD2I).

## Autres lissencéphalies pavimenteuses

Il a été publié des observations de lissencéphalie pavimenteuse isolée, sans atteinte musculaire. Certaines formes présentent des anomalies rétinienne et/ou une myopie grave. La relation avec les formes décrites ci-dessus n'est pas établie. Dobyns a décrit un syndrome associant lissencéphalie pavimenteuse, ACC, trigonocéphalie, microphthalmie colobomateuse. Il a été rapporté une forme de lissencéphalie avec arthrogyrpose, surdité, et un aspect de dystrophie musculaire à l'histologie, sans élévation des CK (Seidahmed *et al.*, 1996).

## Lissencéphalie type III

La lissencéphalie de type III se caractérise par une microcéphalie sévère, une agyrie, une ACC et une hypoplasie du cervelet et des noyaux de la base. Le cortex est fin, mal délimité de la substance blanche, formé de 6 couches. Cette lissencéphalie se rencontre dans trois syndromes récessifs, le syndrome de Neu-Laxova (avec une ichtyose sévère : foetus harlequin (Ostrovskaya et Lazjuk, 1988), la lissencéphalie de type Encha-Razavi-Larroche (« type 3 »), avec microencéphalie, ACC, hypoplasie du tronc cérébral, dilatations kystiques du cervelet et akinésie foetale (Encha-Razavi *et al.*, 1996), ou le syndrome rapporté par Plauchu, avec microcéphalie sévère, ACC, hypoplasie cérébelleuse, dysmorphie faciale et épiphyses ponctuées (Plauchu *et al.*, 2001). L'aspect neuropathologique très similaire de ces trois entités laisse supposer qu'ils s'agit de maladies alléliques, ou que leurs gènes sont impliqués dans la même fonction (Allias *et al.*, 2004).



## Diagnostic

Le diagnostic clinique d'une lissencéphalie classique repose sur l'imagerie cérébrale. Celle-ci permet d'apprécier les reliefs corticaux, l'épaisseur du cortex, la présence d'hétérotopies et la qualité de la myélinisation. Le degré de lamination du cortex n'est pas évaluable. Kato (Kato et Dobyns, 2003) a proposé un tableau pour guider le diagnostic des lissencéphalies classiques (*Tableau III*).

Pour les lissencéphalies pavimenteuses, le diagnostic repose sur le tableau malformatif, le détail de l'atteinte rétinienne, la présence d'une hyperCKémie et 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 *PFAFH1b1*, *TUBA3*, *DCX*, *RELN* ou *ARX* sera nécessaire. Il devra être précédé par la réalisation d'un 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. Il faut rappeler ici que le diagnostic moléculaire d'une lissencéphalie est une entreprise lourde et complexe, qui n'est pas compatible avec l'urgence d'une grossesse en cours, et que le résultat n'est pas certain.

## Prise en charge

L'encéphalopathie associée aux lissencéphalies est souvent très sévère, laissant les enfants qui en sont affectés dans un état de dépendance souvent totale. Les soins comporteront donc d'abord le maintien d'une alimentation adéquate (parfois par sonde nasogastrique voire par une gastrostomie), la lutte contre l'enraidissement articulaire (kinésithérapie), la prévention des troubles orthopédiques secondaires à l'hypotonie : scoliose, luxation de hanche,... Les reflux gastro-oesophagiens massifs sont fréquents, et doivent être recherchés et traités par des médicaments ou par la réalisation d'une fundoplication avec ou sans gastrostomie associée. L'épilepsie peut se révéler difficile à maîtriser. Les spasmes en flexion peuvent résister à la corticothérapie (cortisone ou ACTH). Il n'existe pas de protocole établi pour le traitement de l'épilepsie dans les lissencéphalies. Acide valproïque, topiramate, lamotrigine, clonazepam, diazepam et phenobarbital sont les médications les plus souvent utilisées, souvent en association. En raison du caractère diffus des anomalies corticales, la chirurgie cérébrale de l'épilepsie est de peu de secours.

## Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal de lissencéphalie classique est difficile avant la fin du deuxième trimestre, lorsqu'il apparaît un retard dans la gyrification. La confirmation requiert une IRM foetale et un caryotype (à la recherche d'un remaniement du chromosome 17). Les autres investigations moléculaires sont trop complexes pour aboutir avec certitude à un diagnostic dans le temps imparti par la grossesse. Le syndrome de Walker-Warburg peut être suspecté plus précocement par l'échographie, sur l'hydrocéphalie, l'encéphalocèle et/ou les malformations oculaires. L'IRM foetale apportera des éléments de confirmation.

En cas d'IMG, l'examen foetopathologique (en particulier l'examen microscopique du cerveau) et la mise en banque d'ADN foetal sont indispensables pour préciser le type de lissencéphalie, le risque de récurrence, et les stratégies de diagnostic prénatal.



## Conseil génétique

Les couples ayant donné naissance à un enfant atteint de lissencéphalie doivent être adressés à une consultation de génétique en raison de la complexité génétique de cette affection. Plusieurs situations sont à considérer :

1) **Lissencéphalie liée à une anomalie chromosomique** : le risque est  $< 1$  p. 100 en cas d'anomalie *de novo*. Lorsqu'un parent porte une translocation impliquant le locus LIS1, le risque de récurrence est plus élevé (de l'ordre de 5 à 10 p. 100). Un examen cytogénétique (ciblé sur l'anomalie identifiée) doit être proposé en cas de translocation familiale. Pour les délétions de novo, le faible risque permet de proposer un suivi échographique (ou, si l'inquiétude est trop importante), la recherche de délétion par FISH sur une PLA.

2) **Lissencéphalie dominante (mutation identifiée dans LIS1, TUBA3 ou RELN)**. Les patients sont toujours le résultat d'une néomutation. Le risque résiduel de récurrence, évalué empiriquement à 1 p. 100, résulte de la possibilité de mosaïcisme germinale. L'attitude est la même que dans le cas d'une anomalie chromosomique de novo (mais la recherche se fera par l'étude de l'ADN foetal)

3) **Lissencéphalie liée à l'X (mutation identifiée dans DCX ou ARX)**. Le risque dépend du statut de la mère, qui doit être établi par la biologie moléculaire (l'absence d'anomalie à l'IRM n'exclut pas le statut de conductrice). Si la mère est conductrice de la mutation, le risque de récurrence est de 1 sur 2 pour un foetus masculin. La moitié des foetus féminins seront porteurs, avec une expressivité variable. Le risque de retard mental n'est pas établi précisément pour les filles, ni pour ARX, ni pour DCX. Le diagnostic prénatal sera fait de préférence sur prélèvement de villosité chorale, précédé, dans la mesure du possible, par la détermination du sexe foetal par la recherche d'ADN masculin dans le sérum maternel.

4) **Lissencéphalie pavimenteuse**. Toutes ces affections sont autosomiques récessives. Le risque de récurrence est de 25 p. 100. Si l'étude moléculaire permet d'incriminer un des gènes de la O-glycosylation, un DPN moléculaire pourra être proposé sur villosités chorales, à 11 semaines d'aménorrhée. Dans les autres cas, le DPN reposera sur l'imagerie cérébrale (cerveau, crâne, yeux).

5) **Lissencéphalie classique non typée**. En l'absence de diagnostic moléculaire, le risque de récurrence empirique est classiquement de l'ordre de 5 à 10 p. 100. Ce chiffre n'a pas été réévalué à la lumière des progrès récents sur le plan moléculaire.

6) **Lissencéphalie pavimenteuse non typée**. Le syndrome de Walker-Warburg est autosomique récessif. En l'absence de diagnostic moléculaire, le diagnostic prénatal ne peut reposer que sur l'imagerie foetale.

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
	Plus sévère en avant	Cortex > 10 mm	Corps calleux normal	?
		Cortex < 10 mm	Aucun	DCX, TUBA3 ?
Lissencéphalie de grade 5 ou 6	Plus sévère en arrière		Hypoplasie cérébelleuse	RELN
			Cervelet normal	?
	Plus sévère en avant			LIS1
				DCX, TUBA3 ?



## Questions non résolues, état de la recherche

Les gènes qui contrôlent la prolifération neuronale et la migration font actuellement l'objet de très nombreux travaux de recherche, tant pour identifier d'autres acteurs moléculaires impliqués dans leur pathogénie que pour

## Références

- 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.
- Balci B, Uyanik G, Dincer P, Gross C, Willer T, Talim B *et al* (2005). An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the *POMT1* gene. *Neuromuscul Disord*, 15: 271-275.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. (2001). Radiologic classification of malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol*, 14: 145-149.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. (2005). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 65: 1873-1887.
- Barth PG, Mullaart R, Stam FC, Slooff JI. (1982). Familial lissencephaly with extreme neopallial hypoplasia. *Brain Dev*, 4: 145-151.
- Beltran-Valero De BD, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, Van BE, Van Der ZB *et al.* (2002). Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*, 71: 1033-1043.
- Beltran-Valero De BD, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y *et al.* (2004). Mutations in the *FKRP* gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*, 41: e61.
- Berry-Kravis E, Israel J. (1994). X-linked pachygyria and agenesis of the corpus callosum: evidence for an X chromosome lissencephaly locus. *Ann Neurol*, 36: 229-233.
- Caspi M, Atlas R, Kantor A, Sapir T, Reiner O. (2000). Interaction between *LIS1* and doublecortin, two lissencephaly gene products. *Hum Mol Genet*, 9: 2205-2213.
- Chen Y, Beffert U, Ertunc M, Tang TS, Kavalali ET, Bezprozvanny I *et al.* (2005). Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. *J Neurosci*, 25: 8209-8216.
- D'amico A, Tessa A, Bruno C, Petrini S, Biancheri R, Pane M *et al.* (2006). Expanding the clinical spectrum of *POMT1* phenotype. *Neurology*, 66: 1564-1567.
- De Bernabe DB, Van BH, Van BE, Van Den AW, Kant S, Dobyns WB *et al.* (2003). A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. *J Med Genet*, 40: 845-848.
- De Rijk-Van Andel JF, Arts Wf, Hofman A, Staal A, Niermeijer MF. (1991). Epidemiology of lissencephaly type I. *Neuroepidemiology*, 10: 200-204.
- Des Portes V, Pinard JM, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrie A *et al.* (1998). A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell*, 92: 51-61.
- Dobyns WB, Truwit CL. (1995). Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics*, 26: 132-147.
- Dobyns WB, Truwit CI, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH *et al.* (1999). Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology*, 53: 270-277.
- Encha-Razavi F, Larroche JC, Roume J, Gonzales M, Kondo HC, Mulliez N. (1996). Lethal familial fetal akinesia sequence (FAS) with distinct neuropathological pattern: type III lissencephaly syndrome. *Am J Med Genet*, 62: 16-22.
- Farah S, Sabry MA, Khuraibet A, Khaffagi S, Rudwan M, Hassan M *et al.* (1997). Lissencephaly associated with cerebellar hypoplasia and myoclonic epilepsy in a Bedouin kindred: a new syndrome? *Clin Genet*, 51: 326-330.
- Forman Ms, Squier W, Dobyns WB, Golden JA. (2005). Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64: 847-857.





- 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.
- Gdalyahu A, Ghosh I, Levy T, Sapir T, Sapoznik S, Fishler Y *et al.* (2004). DCX, a new mediator of the JNK pathway. *EMBO J*, 23: 823-832.
- Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I *et al.* (1998). Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*, 92: 63-72.
- Gressens P. (2006). Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol*, 19: 135-140.
- Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN *et al.* (2004). Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*, 23: 147-159.
- Kato M, Dobyns WB. (2003). Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*, 12 Spec No 1: R89-96.:R89-R96.
- Kato M, Dobyns WB. (2005). X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol*, 20: 392-397.
- Keays DA, Tian G, Poirier K, Huang GJ, Siebold C, Cleak J *et al.* (2007). Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell*, 128: 45-57.
- Kerner B, Graham JM, Golden JA, Pepkowitz SH, Dobyns WB. (1999). Familial lissencephaly with cleft palate and severe cerebellar hypoplasia. *Am J Med Genet*, 87: 440-445.
- Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M *et al.* (2002). Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet*, 32: 359- 369.
- Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y *et al.* (1998). An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*, 394: 388-392.
- Kriegstein Ar, Noctor SC. (2004). Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex. *Trends Neurosci*, 27: 392-399.
- 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.
- Lambert De RC, Goffinet AM. (2001). Neuronal migration. *Mech Dev*, 105: 47-56.
- Li J, Lee WI, Cooper JA. (2005). NudEL targets dynein to microtubule ends through LIS1. *Nat Cell Biol*, 7: 686-690.
- Martin PT. (2005). The dystroglycanopathies: the new disorders of O-linked glycosylation. *Semin Pediatr Neurol*, 12:152-158.
- Miyata H, Chute DJ, Fink J, Villablanca P, Vinters HV. (2004). Lissencephaly with agenesis of corpus callosum and rudimentary dysplastic cerebellum: a subtype of lissencephaly with cerebellar hypoplasia. *Acta Neuropathol(Berl)*, 107: 69-81.
- Mostacciuolo MI, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan Cp. (1996). Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Hum Genet*, 97: 277-279.
- Ostrovskaya TI, Lazjuk GI. (1988). Cerebral abnormalities in the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet*, 30: 747-756.
- Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N, Bodurtha J, Bernadi B, Tassinari CA *et al.* (1999). Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. *Hum Mol Genet*, 8: 1757-1760.
- Plauchu H, Encha-Razavi F, Hermier M, Attia-Sobol J, Vitrey D, Verloes A. (2001). Lissencephaly type III, stippled epiphyses and loose, thick skin: a new recessively inherited syndrome. *Am J Med Genet*, 99: 14-20.
- Poirier K, Van EH, Friocourt G, Saillour Y, Bahi N, Backer S *et al.* (2004). Neuroanatomical distribution of ARX in brain and its localisation in GABAergic neurons. *Brain Res Mol Brain Res*, 122: 35-46.



- Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB *et al.* (1993). Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature*, 364: 717-721.
- Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. (2001). Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics*, 32: 256-263.
- Ross ME, Walsh CA. (2001). Human brain malformations and their lessons for neuronal migration. *Annu Rev Neurosci*, 24: 1041-1070.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. (2003). Etiological classification of CNS malformations: integration of molecular genetic and morphological criteria. *Epileptic Disord*, 5 Suppl 2: S35-43.:S35-S43.
- Seidahmed MZ, Sunada Y, Ozo CO, Hamid F, Campbell KP, Salih MA. (1996). Lethal congenital muscular dystrophy in two sibs with arthrogryposis multiplex: new entity or variant of cobblestone lissencephaly syndrome? *Neuropediatrics*, 27: 305- 310.
- Shu T, Ayala R, Nguyen MD, Xie Z, Gleeson JG, Tsai LH. (2004). Ndel1 operates in a common pathway with LIS1 and cytoplasmic dynein to regulate cortical neuronal positioning. *Neuron*, 44: 263-277.
- Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, Simsek E, Tunc M, Alper M *et al.* (2003). A new mutation of the fukutin gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol*, 53: 392-396.
- Tanaka T, Serneo Ff, Higgins C, Gambello MJ, Wynshaw-Boris A, Gleeson JG. (2004). Lis1 and doublecortin function with dynein to mediate coupling of the nucleus to the centrosome in neuronal migration. *J Cell Biol*, 165: 709-721.
- Toyo-Oka K, Shionoya A, Gambello Mj, Cardoso C, Leventer R, Ward HL *et al.* (2003). 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat Genet*, 34: 274-285.
- 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.
- Tsai LH, Gleeson JG (2005). Nucleokinesis in neuronal migration. *Neuron*, 46: 383-388.
- Vajsar J, Schachter H. (2006). Walker-Warburg syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 1: 29: 29.
- Vallee Rb, Tsai JW. (2006). The cellular roles of the lissencephaly gene LIS1, and what they tell us about brain development. *Genes Dev*, 20: 1384-1393.
- Van Reeuwijk J, Brunner Hg, Van BH. (2005a). Glyc-O-genetics of Walker-Warburg syndrome. *Clin Genet*, 67: 281-289.
- Van Reeuwijk J, Janssen M, Van Den EC, Beltran-Valero De BD, Sabatelli P, Merlini L *et al.* (2005b). POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*, 42: 907-912.
- Van Reeuwijk J, Maugentre S, Van Den EC, Verrips A, Bertini E, Muntoni F *et al.* (2006). The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation. *Hum Mutat*, 27: 453-459.
- Yan X, Li F, Liang Y, Shen Y, Zhao X, Huang Q *et al.* (2003). Human Nudel and NudE as regulators of cytoplasmic dynein in poleward protein transport along the mitotic spindle. *Mol Cell Biol*, 23: 1239-1250.
- 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.

*Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 5, 533-547*