

## La lissencéphalie : à propos de deux cas

### Lissencephaly: about two cases

M L RAKOTMAHEFA NARISON (1)\*, L A RAKOTOARISOA (1), T RAVELOMANANA (1), S H RAOBIJAONA (2)

(1) Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta, Befelatanana, 101 Antananarivo Madagascar

(2) Faculté de Médecine d'Antananarivo, BP 375, Antananarivo Madagascar

Soumis le 30 janvier 2019

Accepté le 06 mars 2019

Disponible en ligne le 30 mars 2019

#### RESUME

**Introduction :** La lissencéphalie est une malformation grave du cortex cérébral, définie par une absence totale ou partielle de circonvolutions à la surface du cerveau. C'est une pathologie rare et handicapante. Non connue dans les pays en développement, sa prise en charge est lourde et difficile.

**Observations :** Nous rapportons 2 patients suivis dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (CHUJRB), Antananarivo, admis pour crise convulsive évoluant depuis l'âge de 6 mois, un retard de développement psychomoteur et une microcéphalie, chez qui le diagnostic de lissencéphalie a été porté ultérieurement après la réalisation de l'IRM cérébrale. Sans incident pendant la grossesse, le premier est né à terme avec une bonne adaptation néonatale. On notait un faciès particulier avec un diamètre bitemporal étroit et un hypotélorisme, une microcéphalie et des crises hypertoniques. Le second est né asphyxié, il présentait des crises sous forme de spasme en flexion confirmant le syndrome de West à l'EEG. A noter l'absence d'antécédent familial particulier chez les 2 patients. **Conclusion :** Bien que rare, la lissencéphalie existe bien dans les pays en développement. Il faut y penser devant une épilepsie de l'enfant associée à une microcéphalie et un retard de développement psychomoteur. Son diagnostic reste iconographique. Sa prise en charge est lourde et difficile par son coût. Donc la prévention est importante. Mais la consultation génétique n'est pas encore accessible dans les pays en développement.

**Mots clés :** Convulsions - Enfant - Lissencéphalie - Madagascar.

#### ABSTRACT

**Background:** Lissencephaly is a severe malformation of the cerebral cortex, characterized by a total or partial absence of convolutions on the surface of the brain. This is a rare and debilitating disease. Unknown in developing countries, its management is difficult and burdensome. **Observations:** We report 2 cases of patients in Pediatric department at the Joseph Raseta Academic Medical Center (Befelatanana, Antananarivo), admitted for seizures evolving since the age of 6 months old, psychomotor retardation and microcephaly, lissencephaly was diagnosed subsequently after the cerebral MRI. Pregnancy was uneventful; the first patient was born at term, with good neonatal adaptation. We noticed an unusual facial appearance, with a narrow bitemporal diameter and hypotelorism, microcephaly and hypertonic seizures. The second patient was born asphyxiated; he had bending spastic seizures, which confirms the West syndrome with the EEG. No particular family history was noted with the 2 patients. **Conclusion:** Although it is rare, lissencephaly does exist in developing countries. We should think about it in front of infantile epilepsy, associated with microcephaly and psychomotor retardation. Its diagnosis is iconographic. Its management is heavy and difficult by its cost. Therefore, prevention is important. But genetic counseling is not yet available in developing countries.

**Keywords:** Convulsion - Child - Lissencephaly - Madagascar.

#### INTRODUCTION

La lissencéphalie est une malformation du cortex cérébral relativement rare. Cette pathologie est peu connue, particulièrement dans les pays défavorisés comme Madagascar où les moyens d'investigation paracliniques sont limités.

Elle est grave ; le pronostic est très péjoratif tant sur le plan vital que fonctionnel. La prise en charge est lourde par son coût et par son impact social, surtout pour la famille.

Le terme de lissencéphalie désigne un ensemble de maladies qui ont en commun une dysgénésie corticale associant une anomalie de l'apparence (macroscopie) des circonvolutions du cerveau secondaire à un trouble de la gyration et une organisation anormale (microscopie) des couches du cortex, conférant un aspect lisse au cerveau. Soit les circonvolutions sont totalement absentes, on parle alors d'agyrie ; soit elles sont anormalement simplifiées, peu nombreuses et élargies et c'est la pachygyrie [1].

La classification des lissencéphalies tient compte à la fois des étiologies (génétique) et des malformations associées (à l'imagerie par Résonance Magnétique cérébrale) [2].



**Figure 1 :** Coupes frontales de cerveaux passant par les ventricules cérébraux (1a : lissencéphalie, 1b : cortex cérébral normal). Notons l'amoindrissement de la profondeur des sillons et l'aspect simplifié des circonvolutions sur la coupe de cerveau atteint de lissencéphalie (1a) [1].

Du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, et de l'Université d'Antananarivo, Madagascar.

\*Auteur correspondant :

Dr. RAKOTMAHEFA NARISON Mbolanirina Lala

Adresse : Service de Pédiatrie  
Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta  
Befelatanana  
101 Antananarivo Madagascar

Téléphone : +261 34 14 201 51

E-mail : mahefambola@yahoo.fr

**Tableau I** : Classification des lissencéphalies [2].**A) Lissencéphalies classiques et variants (ex : type 1)**

- 1) lissencéphalies classiques :
  - 1-a) Mutations LIS 1 (*lissencéphalie isolée et syndrome de Miller-Dieker*)
  - 1-b) Mutations DCX
  - 1-c) Mutations TUBA3
  - 1-d) Lissencéphalies type 1, inexplicables
- 2) Mutations ARX avec agénésie du corps calleux (syndrome XLAG)
- 3) Lissencéphalies avec hypoplasie cérébelleuse
- 4) Microlissencéphalies
- 5) Lissencéphalies syndromiques

**B) Lissencéphalies pavimenteuses (en anglais : cobblesone lissencephaly ou cobblesone dysplasia) (Type 2)**

- 1) Syndrome de Walker-Warburg ou syndrome HARD ( $\pm$ 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

**PREMIERE OBSERVATION**

A. T., un petit garçon âgé de 3 ans, est suivi dans le service de Pédiatrie du CHUJRB depuis l'âge de 12 mois, pour sa lissencéphalie. Sa première hospitalisation dans le service à 12 mois est motivée par des crises convulsives apyrétiques, d'emblée généralisées, avec révulsion oculaire, hypertonies des membres et perte de connaissance de 10 à 15 minutes, sans aucun déficit post-critique. L'anamnèse révélait des épisodes de convulsions depuis l'âge de 6 mois et une notion de retard du développement psychomoteur constaté par les parents. On notait un retard des acquisitions posturales : station assise à 8 mois, debout avec appui et rampe à 12 mois ; un retard d'acquisition du langage : babille et dit des syllabes à 10 mois et un retard des acquisitions psychoaffectives : suivi oculaire à la 3<sup>ème</sup> semaine, premier sourire au premier mois, premier rire à 4 mois. Outre ceci, le développement staturo-pondéral était assez convenable hormis que la mère avait l'impression que l'enfant avait une tête relativement petite. Toutes ces difficultés avaient motivé le suivi régulier de l'enfant dès l'âge de 6 mois par un neurologue qui avait diagnostiqué une microcéphalie et une « épilepsie infantile » et qui l'avait mis sous Nootropyl® et phénobarbital. Ailleurs, les périodes anténatale et périnatale sont sans grande particularité avec une grossesse bien suivie et apparemment normale, un accouchement à terme avec une bonne adaptation néonatale. L'enfant est correctement vacciné. Toute la famille est apparemment saine et n'avait jamais souffert d'épilepsie ni de retard mental. A l'admission, l'enfant était conscient, en bon état général. Les paramètres biométriques étaient relativement perturbés par rapport à l'âge : l'enfant pesait 9,700 kg pour une taille de 75 cm (-1ET), et on confirmait la microcéphalie avec un périmètre crânien de 43 cm (-3ET). Dans le service, on avait rapporté des équivalents convulsifs à type d'accès de cyanose et d'hypertonie brève moins de 15 secondes sans déficits postcri-

tiques. A l'inspection, on notait un faciès un peu particulier avec un diamètre bitemporal étroit et un hypertélorisme. L'examen neurologique confirmait le retard du développement psychomoteur : l'enfant se tenait assis avec difficulté, ne pouvait se tenir debout qu'avec appui et rampait mais ne pouvait pas marcher à quatre pattes. Les membres étaient hypertoniques. Par ailleurs le reste de l'examen somatique était normal. L'EEG a montré un tracé évocateur de comitialité généralisée avec une activité de base thêta postérieur à 7Hz, ample, assez stable, sensiblement symétrique, réactive aux stimulations sonores et sans anomalie paroxystique ni localisatrice. Le scanner cérébral montrait une microcéphalie avec une hydrocéphalie quadri-ventriculaire communicante et un élargissement des sillons corticaux ; contrastant avec un examen du fond d'œil qui s'était révélé normal. Un complément de bilan réalisé à l'étranger a permis de poser le diagnostic de lissencéphalie à l'IRM. Dans le service, on avait relayé le phénobarbital par de l'acide valproïque et l'évolution était favorable avec amélioration progressive des convulsions.

**DEUXIEME OBSERVATION**

P.Y, un petit garçon âgé de 2 ans, suivi à l'Hôpital Andranomadio Antsirabe depuis son sixième mois pour un retard du développement psychomoteur et une épilepsie. Ses antécédents obstétricaux étaient marqués par : une grossesse bien suivie et sans incident notable ; un accouchement par opération césarienne à cause d'une présentation transversale avec une souffrance néonatale nécessitant une réanimation. A la naissance, le périmètre crânien était réduit à 32 cm (-3ET). Un retard de développement psychomoteur a été constaté : premier sourire à 5 mois et ne tient pas encore sa tête. Les premières manifestations épileptiques de l'enfant apparaissaient brutalement au réveil après une tétée, à type de spasmes avec contraction en flexion, bilatérale et symétrique de la tête, du tronc et des membres, de survenue brutale, durant quelques secondes et se répétant jusqu'à sept crises séparées de quelques secondes d'intervalle libre, le tout ayant duré environ dix minutes. La survenue de ces crises avait motivé le suivi de l'enfant par un pédiatre à Antsirabe. Ailleurs, le développement staturo-pondéral était relativement normal, l'enfant était correctement vacciné. Du côté de la famille, on ne rapportait aucune pathologie neurologique notable, et les parents n'avaient aucun lien de consanguinité.

Au cours de sa première hospitalisation dans le service de pédiatrie d'Antsirabe (à 9 mois de vie), l'enfant était conscient, en bon état général. Il présentait des spasmes en flexion pluri quotidiens. Le périmètre crânien était en retard par rapport à l'âge avec une valeur à 39 cm (-2ET). Le développement psychomoteur était en retard mais avait fait des progrès : l'enfant souriait à sa mère, contrôlait à certains moments son port de tête. L'examen neurologique notait une hypotonie axiale importante, une hyper réflexivité tendineuse, la persistance de certains réflexes archaïques, et l'absence de déficit moteur ou sensitif. Le reste de l'examen clinique était normal et ne révélait aucune malformation viscérale discernable. Des séries d'exams électroencéphalographiques avaient été réalisées à des dates successives et montraient différents tracés :

- EEG à l'âge de 5 mois : « Fond de tracé très artéfacté de myospasmes d'où se dégagent d'une part une activité de fond thêta delta, ample, assez stable, sensiblement symétrique, réactive aux stimulations sonores, et d'autre part de rares bouffées de pointes ondes lentes diffuses et synchrones. Epreuve d'hyperpnée non pratiquée. SH sans action. Tracé globalement irritatif. »

- EEG à l'âge de 6 mois : « Nombreux dermo-myogramme artéfactuels. Rythme de base postérieur a (-6 cycles/seconde, bilatéral, non synchrone, d'amplitude variable, abondant, instable, mal structuré, de réactivité occipitale non explorable. Très nombreuses bouffées bilatérales plus ou moins synchrones et symétriques, diffuses de polypointes, de polypointes ondes et de polyondes dégradées. HPN non praticable. SLI fait apparaître les anomalies électriques sus décrites mais est activé sur le rythme occipital. Tracés actuels de comitialité généralisée de type grand mal. »

- EEG à l'âge de 6 mois ½ : « tracé en phase de sommeil : spindles riches synchrones et symétriques et des pointes qui débordent un peu les régions du vertex. Pas de focalisation ou d'asymétrie. Tracés en phase d'éveil : pas de paroxysme pathologique. Tracés de sommeil normaux pour l'âge. »

- EEG à l'âge de 9 mois : « Rythme de grande amplitude. Pas de différenciation antéro-spatiale des amplitudes, pas de réaction d'arrêt visuelle. Pas de graphoélément paroxystique. » (cf. figure 3)

Les coupes tomодensitométriques encéphaliques étaient interprétées comme suit : « Structures médianes en place. Pas de dilatation ventriculaire. Il semble exister une vallée sylvienne droite profonde et asymétrique pouvant faire évoquer un aspect séquellaire d'autant qu'il semble exister un volet osseux antérosupérieur droit d'origine indéterminée. ». L'IRM cérébrale montrait des images évocatrices de troubles de la gyration et avait diagnostiqué une lissencéphalie. L'examen du fond d'œil n'a pas été réalisé.

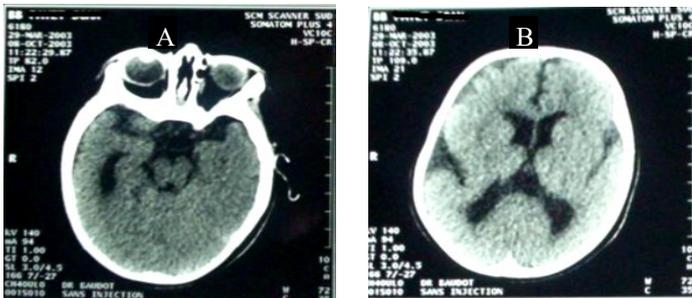
Sur le plan thérapeutique, l'introduction de l'acide valproïque a permis d'espacer les crises. Agé de 3 ans, l'enfant commence à marcher. Le langage est au stade de dissyllabe. L'alimentation est normale.

méconnue dans les pays en développement.

Le déroulement de la grossesse peut être normal ou marqué par un hydramnios, parfois, une hypokinésie fœtale. A la naissance, on peut observer une bonne adaptation néonatale ou des troubles neurologiques comme une hypotonie. Le périmètre crânien se situe habituellement entre 0 et -2ET, une microcéphalie modérée est souvent présente [4]. Des convulsions peuvent apparaître dès les premiers jours mais elles seront présentes chez plus de 90% des enfants avant l'âge d'un an. La forme d'épilepsie la plus fréquente est le syndrome de West ou spasme en flexion. Elles sont souvent résistantes au traitement [5-6].

On observe habituellement un retard de développement psychomoteur qui peut aller d'un léger retard des acquisitions à une débilité profonde [4]. Les premiers signes de retard que remarque la famille sont en général ceux des acquisitions motrices.

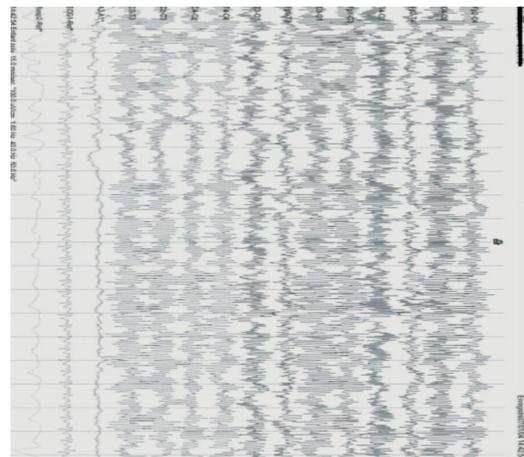
Le diagnostic d'une lissencéphalie classique repose sur l'imagerie cérébrale ; le scanner cérébral et surtout l'IRM cérébral [7-9]. Celle-ci permet d'apprécier les reliefs corticaux, l'épaisseur du cortex, la présence d'hétérotopies et la qualité de la myélinisation [4]. L'EEG montre un tracé hypsarhythmique caractéristique, mais d'autres types de tracé sont possibles [6, 11]. La confirmation du diagnostic passe par l'identification de la mutation en cause [4]. L'examen du fond d'œil permet surtout de rechercher les lésions rétinienne pour la classification de la maladie [10]. L'encéphalopathie associée aux lissencéphalies est souvent très sévère, nécessitant un état de dépendance souvent totale. La prise en charge doit être multidisciplinaire, comporte le maintien d'une alimentation adéquate avec prévention des fausses routes, la lutte contre l'enraidissement articulaire (kinésithérapie), la prévention des troubles orthopédiques secondaires à l'hypotonie. Il n'existe pas de protocole établi pour le traitement de l'épilepsie dans les lissencéphalies. Les spasmes en flexion peuvent résister à la corticothérapie. Les antiépileptiques sont souvent utilisés en association. Dans notre cas, le phénobarbital et l'acide valproïque ont stabilisé l'épilepsie. Le pronostic d'un patient porteur de lissencéphalie dépend du degré de l'atteinte cérébrale et surtout des complications inhérentes à la pathologie [4-6].



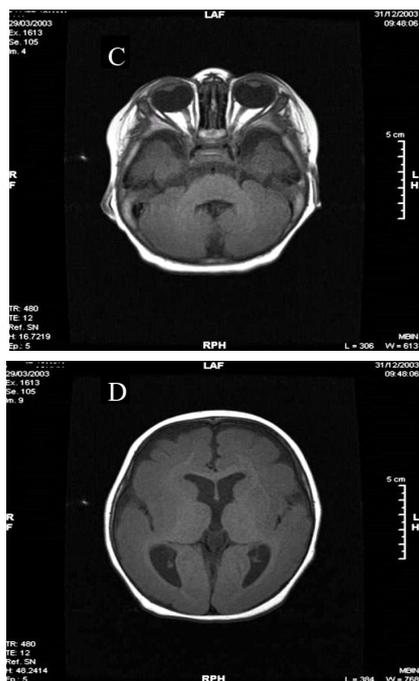
**Figure 2** : Coupe transversale du cerveau du patient n°2 à la TDM passant par les orbites (A) et passant par les ventricules (B).

## DISCUSSION

Les lissencéphalies sont des anomalies exceptionnelles. Leur incidence est mal connue. Une étude menée par Dobyns W et al évalue la prévalence à environ 1 cas de syndrome lissencéphalique pour 100 000 naissances [3]. Cette pathologie semble être totalement



**Figure 3** : Tracé EEG du patient n°2 à l'âge de 9 mois.



**Figure 4** : Coupe transversale du cerveau du patient n°2 à l'IRM cérébrale passant par les orbites (C) et passant par les ventricules (D).



**Figure 5** : Coupe sagittale du cerveau du patient n°2 à l'IRM.

## CONCLUSION

La lissencéphalie est une malformation grave du cortex cérébral. Elle correspond à une absence totale

ou partielle de circonvolutions à la surface du cerveau. Il s'agit de pathologie héréditaire, mais actuellement d'autres étiologies non génétiques aussi sont avancées. Bien que rare et peu connue, elle existe bien dans les pays en développement. C'est une pathologie grave dont la prise en charge reste lourde et difficile, par son coût et les moyens mis en œuvre. La prévention à partir d'un diagnostic anténatal apparaît alors comme l'arme la plus efficace contre ces pathologies. Les couples ayant donné naissance à un enfant atteint de lissencéphalie doivent être adressés à une consultation génétique, ce qui n'est pas toujours possible.

## REFERENCES

1. Cowan M. Le développement du cerveau. Pour la science 1979;25:95-107.
2. Samat HB, Flores-Samat L. Etiological classification of CNS malformations: integration of molecular genetic and morphological criteria. *Epileptic Disord* 2003;5(2):S35-43.
3. Dobyns W, Leventer R. Lissencephaly. The clinical and molecular genetic basis of neuronal migration. In: Barth PG ed. *Disorder of neuronal migration*. International Review of Child Neurology Series. London: Mac Keith Press 2003;24-57.
4. Verloes A, Elmaleh M, Gonzales M, Laquerrière A, Gressens P. Lissencéphalies : aspects cliniques et génétiques. *Rev Neurol* 2007;163(5):533-47. DOI: RN-05-2007-163-5-0035-3787-101019-200702448.
5. Palmieri A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30(6):741-9. DOI: 10.1002/ana.410300602.
6. Oliver D, Ballaban KRG, Moshe SL. West syndrome. *Medicine* 2003;31(6):556-7.
7. Fourati H, Akid F, Hsaira I, et al. Les malformations corticales : polymorphisme clinique et radiologique. A propos de 58 cas. Congrès SFR 2011. Paris
8. Sylvie D, Abderrahim C. Apport de l'IRM dans le diagnostic anténatal. Projet DESS TBH. 2001. Disponible en ligne : URL : [http://www.utc.fr/~farges/DESS\\_TBH/00-01/Projets/IRMvsUS/IRMvsUS.htm](http://www.utc.fr/~farges/DESS_TBH/00-01/Projets/IRMvsUS/IRMvsUS.htm).
9. Gomes H, Menanteau B. Lissencephaly, brain, abnormalities. *Index de radiologie.2002*. Disponible en ligne : URL : [http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/repertoirecerf/REPERTOIRECERF\\_140.html](http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/repertoirecerf/REPERTOIRECERF_140.html).
10. Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G. *Neurologie pédiatrique*. 3<sup>ème</sup> édition. 2010. 1042p.
11. Fadil FZ, Itri M. Syndrome de West : à propos de 77 cas. *Rev Mar Mal Enf* 2013;31:21-6.